



Université de Montréal

# **Caractérisation des profils de traitements pour accident vasculaire cérébral et événements cliniques associés**

Par Mareva Faure

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en sciences pharmaceutiques  
Option médicament et santé des populations

Août 2017

© Mareva Faure, 2017

## Résumé

Il existe peu de données sur les pratiques de prescription ainsi que sur l'efficacité des traitements de prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral (AVC), un problème de santé important, dans un contexte de pratique clinique quotidienne. L'objectif de ce mémoire est de décrire les traitements prescrits en vie réelle suite à un premier AVC ischémique et d'évaluer leurs effets sur le risque de décès ou de récurrence.

Une étude de cohorte rétrospective incluant 5587 patients ( $\geq 18$  ans) avec AVC ischémique incident au Québec entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2012 a été menée à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

À court terme (0-30 jours), la majorité des patients (71,7%) recevaient un médicament antithrombotique (anticoagulant et/ou antiplaquettaire) mais seuls 55,7% prenaient ces traitements selon ce qui est recommandé dans les guides de pratique clinique canadiens. Près d'un cinquième des patients (20,2%) ne recevaient, quant à eux, aucune ordonnance délivrée à court terme. D'après les analyses de survie effectuées, tous les traitements diminuaient le risque de décès ou de récurrence d'AVC d'environ 50% sur un an.

L'efficacité des traitements de prévention secondaire observée dans les essais cliniques semblent se confirmer en vie réelle.

**Mots-clés :** Accident vasculaire cérébral ischémique, profils de traitement, prévention secondaire, mortalité, récurrence d'AVC

# Abstract

Data on drug-prescribing practices following an acute ischemic stroke (AIS), a major health problem, and secondary stroke prevention treatments' effectiveness are scarce in a real-world setting.

The aim of this thesis was to describe patterns of treatments prescribed in the Quebec community practice setting among incident AIS patients and to determine the risk of death or AIS recurrence.

A retrospective cohort study of 5,587 incident AIS adult (age 18+) patients identified between 1<sup>st</sup> January 2011 and 31<sup>st</sup> December 2012 was conducted using the claims databases of the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ).

In the month after discharge, the majority of patients (n=4,005; 71.7%) were receiving antithrombotic agents (anticoagulant and/or antiplatelet) while only 55.7% were taking these treatments according to the Canadian clinical guidelines. However, nearly one fifth (20.2%) of patients did not receive any prescribed treatment in the month following hospital discharge. Survival analyses showed that all treatments were associated with a 50% risk reduction of all-cause mortality and AIS recurrence.

Clinical efficacy of secondary stroke prevention treatments reported in randomized controlled trials seemed to be confirmed in a real-world setting.

**Keywords:** Stroke, Acute ischemic stroke, treatment profiles, secondary prevention, mortality, AIS recurrence

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures .....	vii
Liste des sigles et abréviations.....	viii
Remerciements.....	xi
Chapitre 1 : Introduction.....	1
Chapitre 2 : Recension des écrits .....	4
2.1 Pathophysiologie de l'accident vasculaire cérébral .....	4
2.1.1 Définition de l'accident vasculaire cérébral .....	4
2.1.2 Pathophysiologie de l'accident vasculaire cérébral .....	5
2.2 Épidémiologie de l'accident vasculaire cérébral .....	6
2.2.1 Incidence et Prévalence.....	6
2.2.2 Mortalité.....	7
2.2.3 Récurrence .....	9
2.2.4 Morbidité.....	9
2.3 Facteurs de risque de l'accident vasculaire cérébral.....	10
2.3.1 Facteurs de risque non-modifiables .....	11
2.3.2 Facteurs de risque modifiables.....	13
2.4 Traitements de l'accident vasculaire cérébral.....	18
2.4.1 Traitements non pharmacologiques de l'accident vasculaire cérébral .....	18
2.4.2 Traitements de la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral .....	19
2.4.3 Efficacité clinique des traitements de prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral.....	20
2.4.4 Guides de pratique clinique .....	34
2.5 Études observationnelles sur les traitements de prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral .....	40
2.5.1 Essais cliniques versus études observationnelles.....	41

2.5.2 Études observationnelles sur l'accident vasculaire cérébral .....	42
2.6 Revue méthodologique des études observationnelles .....	48
2.7 Justification .....	51
Chapitre 3 : Question de recherche et objectifs .....	52
3.1 Question de recherche .....	52
3.2 Objectifs principaux et spécifiques .....	53
3.2.1 Objectif principal .....	53
3.2.2 Objectifs spécifiques .....	53
Chapitre 4 : Méthodologie .....	54
4.1 Schéma de l'étude .....	54
4.2 Sources de données .....	54
4.3 Population cible .....	57
4.4 Population source .....	58
4.5 Population à l'étude .....	58
4.5.1 Définition de la cohorte .....	58
4.5.2 Critères d'admissibilité .....	60
4.5.3 Date d'entrée dans la cohorte .....	61
4.5.4 Suivi de la cohorte .....	62
4.6 Définition des groupes d'exposition .....	63
4.6.1 Groupes de traitements définis a priori .....	63
4.6.2 Méthodes de mesure de l'exposition .....	65
4.7 Événement d'intérêt .....	75
4.7.1 Décès toutes causes .....	76
4.7.2 Récurrence .....	76
4.8 Covariables .....	77
4.8.1 Caractéristiques socio-démographiques .....	77
4.8.2 Facteurs de risque et comorbidités .....	78
4.8.3 Doses prescrites à la sortie de l'hôpital .....	80
4.9 Analyses statistiques .....	81
4.9.1 Profils de traitements à 30 jours et effets sur le risque de décès ou de récurrence ..	81

4.9.2 Détermination des profils de traitements dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital et conséquences sur le risque de décès ou de récurrence .....	84
4.9.3 Analyses complémentaires sur les profils de traitements et les facteurs associés ...	85
4.9.4 Profils de traitement et effets sur le risque de décès ou de récurrence : analyses à partir de la variable exposition dépendante du temps.....	87
4.10 Considérations éthiques .....	89
Chapitre 5 : Résultats .....	90
5.1 Profils de traitements à 30 jours et effet sur le risque de décès ou de récurrence .....	92
5.2 Détermination des profils de traitements dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital et conséquences sur le risque de décès ou de récurrence.....	119
5.3 Analyses complémentaires sur les profils de traitements et facteurs associés.....	122
5.3.1 Détermination de la validité du marqueur de sévérité de l'AVC index.....	122
5.3.2 Description des profils de traitements, doses prescrites et changements de traitements .....	125
5.3.2 Description de l'association entre les traitements reçus à court terme (0-30 jours suivant la sortie de l'hôpital) et les caractéristiques et antécédents médicaux des patients .....	128
5.4 Profils de traitement et effets sur le risque de décès ou de récurrence : analyses à partir de la variable exposition dépendante du temps .....	131
5.4.1 Profils de traitements et effets sur le risque de décès ou de récurrence.....	131
5.4.2 Analyses de sensibilité.....	133
Chapitre 6 : Discussion .....	137
Chapitre 7 : Conclusion .....	149
Bibliographie : .....	150
Annexe 1 : Calcul de l'index de comorbidité de Charlson .....	i
Annexe 2 : Affiche présentée à l'ICPE 33 <sup>rd</sup> 2017 .....	iv

## Liste des tableaux

Tableau I : Comparaison des recommandations canadiennes et américaines pour la prévention secondaire de l'AVC ischémique.....	39
Tableau IIa: Impact de la méthode de mesure de l'exposition sur le risque de décès toutes causes à 30 jours.....	121
Tableau IIb: Impact de la méthode de mesure de l'exposition sur le risque de récurrence d'AVC à 30 jours.....	121
Tableau III : Facteurs associés à la mortalité à court terme (0-30 jours) après le congé de l'hôpital .....	124
Tableau IV : Doses d'acide acétylsalicylique prescrites lors de la première ordonnance délivrée chez les patients à la sortie de l'hôpital .....	126
Tableau V : Doses de clopidogrel prescrites lors de la première ordonnance délivrée chez les patients à la sortie de l'hôpital .....	126
Tableau VI : Nombre de changement de traitement selon l'index de comorbidité de Charlson .....	128
Tableau VII : Comparaison des moyennes des scores de propension à haute dimension entre les patients ne recevant aucun traitement délivré et les patients recevant une ordonnance délivrée à court terme .....	130
Tableau VIII : Risques proportionnels de Cox avec exposition dépendante du temps bruts et ajustés pour l'association entre les groupes de traitements et le risque de décès et/ou récurrence d'AVC.....	132
Tableau IX : Risques proportionnels de Cox avec exposition dépendante du temps bruts et ajustés après redéfinition de la date de décès.....	135



# Liste des figures

Figure 1.	Diagramme des traitements de prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique .....	21
Figure 2.	Schéma de l'algorithme de détection d'un accident vasculaire cérébral ischémique incident .....	59
Figure 3.	Schéma de la période d'étude .....	62
Figure 4.	Schéma illustrant l'algorithme de définition des profils de traitements observés à court (0-30 jours) suivant la sortie de l'hôpital.....	66
Figure 5.	Schéma illustrant les quatre méthodes de mesure de l'exposition à court terme (0-30 jours suivant la sortie de l'hôpital) développées dans ce projet.....	69
Figure 6.	Détermination de l'exposition aux traitements à partir des ordonnances délivrées 72	
Figure 7.	Exemple de chevauchement d'ordonnances délivrées.....	73
Figure 8.	Schéma d'un exemple de profil d'exposition observé à long-terme (31-365 <sup>ème</sup> post hospitalisation) à partir des dates et des durées d'ordonnances.....	75
Figure 9.	Statut d'exposition suivant la sortie de l'hôpital selon la méthode de mesure de l'exposition employée .....	120
Figure 10.	Distribution des scores de propension à haute dimension .....	130
Figure 11.	Traitement actif reçu le jour du décès.....	134

## Liste des sigles et abréviations

AAS : Acide acétylsalicylique  
ADP : Adénosine diphosphate  
AIT : Attaque ischémique transitoire  
AHA : American Heart Association  
AHFS : American Hospital Formulary Service  
ARIC : Atherosclerosis Risk in Communities  
ASA : American Stroke Association  
ASPC : Agence de la santé publique du Canada  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
CAI : Commission d'accès à l'information  
CAST : Chinese Acute Stroke Trial  
CHSLD : Centres Hospitaliers de Soins de Longues Durées  
CIM-9 : 9<sup>ème</sup> classification internationale des maladies  
CLSC : Centre local de services communautaires  
CSPBR : Canadian Stroke Best Practice Recommendations  
DIN : Drug Information Number  
ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine  
ET : Écart-type  
FA : Fibrillation auriculaire  
FDA : Food and Drug Administration  
GCNKSS : Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study  
HDPS : High-dimensional propensity score  
HR : Hazard ratio  
IC : Intervalle de confiance  
INR : International Normalized Ratio  
IST : International Stroke Trial  
LDL : Low-density lipoprotein  
mm Hg : Millimètre de mercure  
mRS : Modified rankin scale score

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale  
NOAC : Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OSCP : Oxford Community Stroke Project  
RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec  
rtPA : Recombinant tissue plasminogen activator  
UI : Unité Internationale

*À mes grand-mères victimes d'un AVC,*

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à mentionner que ces deux années de maîtrise ont été pour moi une aventure extrêmement enrichissante, autant sur le plan académique que personnel. Cette belle aventure n'aurait pu être possible sans ma directrice de recherche, le Dre Yola Moride, que je remercie de m'avoir accueillie au sein de son équipe ainsi que pour toutes les opportunités offertes.

Je remercie également les autres membres du jury d'évaluation de mon mémoire :

Michelle Savoie, président-rapporteur

Antoine Pariente, membre du jury

J'adresse mes sincères remerciements au Dre Le Louet ainsi qu'au Dr Lachaine, membres de mon comité consultatif, pour leur expertise et leurs précieux conseils.

Je tiens également à remercier les étudiants, stagiaires et membres de l'équipe YolaRx Consultants qui m'ont aidé et conseillé tout au long de mon parcours, et plus particulièrement un grand merci à Anne-Marie pour sa patience et le temps qu'elle m'a accordé.

Enfin, sur une note plus personnelle, je tenais à remercier du fond du cœur ma famille et mes amis sans qui la réalisation de ce projet de maîtrise n'aurait pu être possible. Un grand merci à mes parents qui ont toujours été là pour moi et ce malgré les 10 338 kilomètres de terres et d'océan qui nous séparent. Je remercie également mes amis qui, de près ou de loin, ont participé à ma réussite.

# Chapitre 1 : Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une affection neurologique locale d'origine vasculaire dont l'incidence est estimée à 200 cas pour 100 000 personnes par année selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (1-3). L'AVC a causé 6,24 millions de décès en 2015 ce qui en fait la deuxième cause de mortalité au monde (4). De plus, suite à un AVC, les risques de récurrence sont d'autant plus élevés. En effet, le risque de récurrence à douze mois est estimé à 13% ; ce qui équivaut à un risque quinze fois plus élevé que dans la population générale (5).

Selon le mécanisme vasculaire sous-jacent en cause, on peut distinguer trois types principaux d'AVC : ischémique, hémorragique intracrânien ou subarachnoïdien (6, 7). L'AVC de nature ischémique est le sous-type d'AVC le plus fréquent, il représente plus de 80% des AVCs (8, 9). Celui-ci est causé par l'occlusion d'une des artères alimentant le système nerveux central entraînant ainsi un manque d'oxygène au niveau cérébral puis un déficit neurologique local (6). Dans ce mémoire, seul l'AVC de nature ischémique est d'intérêt.

Suite à un AVC ischémique, le traitement d'urgence consiste à administrer un agent thrombolytique, une forme recombinante de l'activateur tissulaire du plasminogène (rtPA), aux patients dans les plus brefs délais afin de réduire l'occlusion cérébrale. Ce traitement doit être administré par voie intraveineuse dans les 4h30 suivant l'apparition des premiers symptômes afin de réduire les conséquences et la sévérité de l'AVC (10).

Après la phase aigüe, plusieurs options thérapeutiques sont disponibles en prévention secondaire de l'AVC ischémique afin de réduire le risque de récurrence et de décès. Au Canada, les guides de pratique clinique recommandent d'administrer aux patients, en prévention secondaire, un traitement antithrombotique (antiplaquettaire ou anticoagulant) selon les comorbidités présentées par les patients. Parmi les antiplaquettaires recommandés on retrouve : l'acide acétylsalicylique (AAS), le clopidogrel, le dipyridamole et la combinaison dipyridamole/AAS. Chez les patients également victimes de fibrillation auriculaire (FA), il est conseillé de favoriser un traitement anticoagulant à un agent antiplaquettaire. Afin de réduire le risque d'AVC subséquent et de décès, il est également recommandé aux professionnels de la santé de prescrire des médicaments permettant de contrôler les facteurs de risque de l'AVC tels que l'hypertension ou encore la dyslipidémie (9).

Plusieurs essais cliniques comparatifs ayant étudié l'efficacité ainsi que la sécurité des médicaments prescrits dans le cadre de la prévention secondaire de l'AVC ont montré les effets protecteurs des traitements disponibles (11-27). Cependant, la population considérée dans les essais cliniques est souvent très sélectionnée et ne représente pas toujours les patients qui seront traités dans un contexte de pratique clinique quotidienne. De plus, dans les essais cliniques, la prise de médicaments concomitants ainsi que les changements de traitement sont rarement considérés.

Toutefois, à ce jour, peu de données sur l'utilisation et l'efficacité des traitements de prévention secondaire de l'AVC ischémique sont disponibles. Les études observationnelles présentes dans la littérature ont une validité externe limitée puisqu'elles ne considèrent généralement qu'un

sous-groupe de patients en particulier ; par exemple des personnes âgées de plus de 65 ans ou encore des patients victimes de fibrillation auriculaire (28-30). Également, la majorité des études observées dans la littérature ne se concentrent que sur une classe pharmacologique de traitement ; ceci ne permettant pas de prendre en compte l'effet additif potentiel de la prise combinée de plusieurs médicaments (28, 31, 32). Finalement, à notre connaissance, aucune étude évaluant les traitements prescrits suite à un AVC ischémique n'a été effectuée dans la communauté québécoise.

C'est donc dans ce cadre de connaissances que s'inscrit ce projet de maîtrise qui vise à caractériser les traitements prescrits en vie réelle chez les patients victimes d'un AVC ischémique incident au Québec ainsi qu'à évaluer leur efficacité réelle sur le risque de décès et de récurrence.

Pour cela, ce mémoire débutera par une recension des écrits visant à établir le contexte théorique dans lequel s'inscrit ce projet. L'hypothèse ainsi que les objectifs de recherche seront alors énoncés, servant de point de départ pour la suite du mémoire. La méthodologie employée afin de répondre à ses différents objectifs sera décrite. Par la suite, la présentation des résultats obtenus se fera sous la forme d'un article scientifique. Finalement, les implications de ces résultats ainsi que les forces et faiblesses de ce projet seront discutées dans un dernier chapitre.



## **Chapitre 2 : Recension des écrits**

### **2.1 Pathophysiologie de l'accident vasculaire cérébral**

#### **2.1.1 Définition de l'accident vasculaire cérébral**

Un accident vasculaire cérébral (AVC), tout type confondu, est considéré comme étant un déficit neurologique local d'origine vasculaire qui se manifeste par des problèmes moteurs, une faiblesse soudaine, de la confusion et potentiellement une perte de conscience (1).

En 1970, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini l'AVC comme étant le «développement rapide de signes cliniques d'une perturbation locale (ou globale) des fonctions cérébrales, avec des symptômes d'une durée de 24 heures ou plus pouvant mener au décès, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire ». Cette définition, toujours utilisée à l'heure actuelle, exclut les patients victimes d'attaques ischémiques transitoires (AITs) puisque celles-ci sont caractérisées par des symptômes de courte durée (allant de quelques minutes à quelques heures) (6, 33, 34).

Le facteur temps permettant de faire la distinction entre un AVC et une AIT a été remis en cause au début des années 2000 grâce aux progrès faits en matière d'imagerie cérébrale (35). À l'heure actuelle, l'AVC se différencie des AITs par la présence de lésions caractéristiques d'un infarctus telle que la nécrose cellulaire (7, 35).

Les nouvelles technologies disponibles en termes d'imagerie cérébrale ont également permis de mieux décrire ce que l'on appelle les infarctus cérébraux silencieux (36). Ces AVCs asymptomatiques, décrits pour la première fois par Fisher en 1965, pourraient être l'un des facteurs prédictifs de l'AVC (37, 38). Ceux-ci sont caractérisés par des lésions lacunaires au niveau cérébral qui ne résultent en aucun signe et symptôme clinique chez les patients. Une étude effectuée au Japon, basée sur une série d'autopsies, a rapporté une proportion de 12,9% d'infarctus cérébraux silencieux chez les sujets examinés (39, 40). Une autre étude plus récente, basée sur les données de la cohorte Framingham aux États-Unis, a décrit des résultats similaires rapportant une prévalence d'AVCs silencieux de 10,7% (41).

### **2.1.2 Pathophysiologie de l'accident vasculaire cérébral**

Selon le mécanisme vasculaire en cause, on peut distinguer différents types d'AVCs : ischémique, hémorragique intracrânien ou subarachnoïdien (6, 7). Selon l'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA), l'AVC ischémique est le plus fréquent puisqu'il représente 88 % des AVCs. L'AVC hémorragique intracrânien et subarachnoïdien sont des sous-types moins communs ; reflétant respectivement 9% et 3% des AVCs dans la population (8, 9). Ces AVCs de nature hémorragique (intracrânienne ou subarachnoïdienne) sont caractérisés par la présence d'une hémorragie entraînant une compression des vaisseaux sanguins et un manque d'oxygène au niveau cérébral (7). À l'inverse, dans le cas de l'AVC ischémique, le manque d'oxygène observé n'est pas causé par une hémorragie mais plutôt par une obstruction des

artères cérébrales. La détermination de l'étiologie de la maladie est une étape primordiale lors de la prise en charge des patients car les traitements sont différents selon le mécanisme vasculaire sous-jacent responsable de l'AVC (39, 42). Seul l'AVC ischémique est d'intérêt pour ce mémoire.

L'AVC ischémique, également appelé infarctus cérébral, est causé par une diminution de l'irrigation sanguine au niveau cérébral entraînant ainsi une privation d'oxygène et un déficit neurologique local (6). Selon la pathologie sous-jacente, différents mécanismes d'action peuvent être à l'origine d'un AVC ischémique. En effet, le plus souvent l'AVC est d'origine thrombotique ; il résulte de la formation d'un caillot, appelé thrombus, qui va bloquer le débit sanguin au niveau du cerveau. Cette occlusion est généralement due à la présence de plaques athérosclérotiques au niveau des artères alimentant le système nerveux central (43, 44). Un autre mécanisme d'action repose sur le principe d'embolie ; c'est-à-dire la migration d'un caillot vers des vaisseaux sanguins plus étroits bloquant ainsi le flux de sang apportant l'oxygène et les nutriments nécessaires au bon fonctionnement cérébral (43).

## **2.2 Épidémiologie de l'accident vasculaire cérébral**

### **2.2.1 Incidence et Prévalence**

Les études épidémiologiques spécifiques à l'AVC ischémique étant très peu nombreuses et ce sous-type d'AVC représentant plus de 80% des cas d'AVC, les données présentées dans cette section concernent tous les types d'AVC confondus.

L'incidence d'AVC, tout type confondu, varie selon les pays, la population étudiée ainsi que les caractéristiques socio-démographiques des sujets. L'OMS a estimé qu'il y aurait en moyenne 200 cas d'AVC pour 100 000 personnes (2, 3). Une étude de Feigin et al. qui regroupe plusieurs études populationnelles et comptabilise plus de trois millions de personnes provenant de 13 pays différents, rapporte une incidence d'AVC comprise entre 130 et 410 cas pour 100 000 personnes-années (45). C'est au Japon que l'incidence la plus élevée a été observée. Au contraire, l'incidence est apparue comme étant la plus faible dans une étude menée au sud de Londres (Royaume-Uni) (45).

Concernant la prévalence d'AVC, cette même étude a rapporté, chez les hommes âgés de 65 ans et plus, une prévalence allant de 5880 à 9260 pour 100 000 personnes. Chez les femmes âgées de plus de 65 ans, la prévalence était moins élevée allant de 3220 à 6120 pour 100 000 personnes (45).

### **2.2.2 Mortalité**

L'OMS a estimé le nombre de décès dus à une maladie d'origine cérébrovasculaire entre 214 et 455 pour 100 000 personnes. L'infarctus cérébral aurait, quant à lui, été responsable de 6,24 millions de décès en 2015 ce qui en fait la deuxième cause de mortalité au monde (4). C'est durant l'année qui suit l'AVC que les personnes ont le plus de risques

de décéder (6). Les données concernant la mortalité varient d'une étude à l'autre selon le sous-type d'AVC, la population étudiée, le système de santé ou encore le pays considéré. Par exemple, les AVCs de type hémorragique, bien que moins fréquents, sont associés à un risque de mortalité plus important que les AVCs ischémiques. Par exemple, le risque de décès à 30 jours est estimé entre 37,6% et 52% chez les patients victimes d'un AVC dû à une hémorragie intracrânienne (46-48). À l'inverse, en ce qui concerne les AVCs de type ischémique, le risque de décès à 30 jours est estimée aux alentours de 10% (1, 8, 46, 49-51). De plus, d'après une étude australienne, 10% des sujets ayant survécu à un AVC continueraient de décéder chaque année (52). Selon l'agence de la santé publique du Canada (ASPC), en 2009, un total de 11 668 décès auraient été attribuables à un AVC au Canada (53).

Plusieurs études se sont également penchées sur les facteurs pouvant influencer le risque de décès après un AVC. De nombreuses études rapportent que l'un des facteurs pronostiques les plus importants est l'âge (51, 54-56). Une étude de Carter et al. a, quant à elle, également rapporté que la FA et l'historique d'AIT ou d'AVC étaient prédictifs de la mortalité chez les patients victimes d'un AVC ischémique (56). Finalement, l'un des facteurs prédictifs les plus importants de la mortalité est la sévérité de l'AVC initial (51, 57). Selon l'OMS, le risque de décès suite à un AVC, tout type confondu, est très élevé durant les premières semaines suivant l'événement (6). Les décès observés à court terme suite à un infarctus cérébral seraient, en majorité, des conséquences directes de l'AVC lui-même ; une étude suisse a rapporté que, parmi les décès observés durant le 1<sup>er</sup> mois, 69% seraient directement dus à l'AVC initial (50).

### **2.2.3 Récurrence**

Après un premier AVC, tout type confondu, les risques de récurrence sont élevés (58). Selon l'étude de Burn et al. le risque de récurrence à douze mois est estimé à 13% (IC 95% 10-16%) ; ce qui équivaut à un risque 10 fois plus élevé que dans la population générale (5). Une méta-analyse publiée en 2011 rapporte, quant à elle, un risque cumulatif de récurrence de 3,1% à 30 jours (IC 95% : 1,7-4,4) et de 11,1% à un an (IC 95% : 9,0-13,3%) (58). À plus long terme, le risque de récurrence d'AVC continue de persister. On rapporte un risque d'AVC subséquent (fatal ou non) de 18,3% après 5 ans (59).

Plusieurs facteurs prédictifs de récurrence d'AVC ont été décrits dans la littérature tels que : l'historique d'infarctus du myocarde (HR = 1,73 ; IC 95% : 1,08-2,78), la FA (HR = 1,61 ; IC 95% 1,04-4,27) ou encore le diabète sucré (HR = 1,34 ; IC 95% 1,15-1,57) (60, 61).

### **2.2.4 Morbidité**

En plus d'être associé à un risque de décès et de récurrence élevé, l'AVC, tout type confondu, a des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients. En effet, les survivants ne sont pas toujours autonomes suite à leur AVC ce qui en fait une maladie très invalidante. Selon l'ASPC, en 2007, 317 500 canadiens vivaient avec les séquelles d'un AVC soit 1,1% de la population canadienne (53).

D'après Ullberg et al. 16,2% des patients ne seraient pas indépendants dans leurs activités quotidiennes 3 mois après leur AVC et cette proportion augmenterait à 28,3% au bout d'un an ; soit un patient sur six verrait ses capacités fonctionnelles se détériorer entre le 3<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois post-AVC (62). Une autre étude rapporte que 12 mois après leur AVC, près du tiers des patients ayant survécu ne seraient pas autonomes dans leurs activités quotidiennes (63). En 2010, le nombre de survivants suite à un AVC s'élevait à 33 millions ce qui en fait une maladie ayant de lourdes conséquences en termes de coûts en soins de santé et de productivité (62).

Les facteurs augmentant le risque de dépendance dans les activités quotidiennes après un infarctus cérébral seraient l'âge avancé, le genre féminin, le type d'AVC, l'historique d'AVC ou encore le diabète sucré et la FA (62).

En plus de problèmes fonctionnels, les patients survivant à un AVC ont de grande chance de développer une démence ou bien une dépression. Une revue systématique rapporte que 10% des patients victimes d'un premier AVC (i.e., AVC incident) développeront une démence à court terme. Également, suite à une récurrence d'AVC, plus du tiers des patients seraient atteints de démence (64). Pour ce qui est de la dépression, une étude publiée en 1999 a montré que celle-ci était le facteur qui influençait le plus la qualité de vie des patients survivants à un AVC (65). Or, une revue systématique basée sur plus de cinquante études a rapporté que près de 33% des patients ayant survécu à un AVC étaient victimes de dépression (66).

## **2.3 Facteurs de risque de l'accident vasculaire cérébral**

De nombreux facteurs de risque et comorbidités associés à l'AVC sont décrits dans la littérature. Il est possible de faire une distinction entre les facteurs de risque non-modifiables et les facteurs de risque modifiables (43, 46, 67). On considère les facteurs de risque non-modifiables comme étant des caractéristiques immuables ou héréditaires tels que l'âge, le sexe ou encore l'ethnie. En revanche, les facteurs de risque modifiables découlent de l'environnement du patient ou de ses habitudes de vie ; par exemple, l'hypertension ou encore le tabagisme. Ces facteurs peuvent être éliminés ou minimisés par une modification des habitudes de vie du patient ou par la prise de traitements pharmacologiques.

### **2.3.1 Facteurs de risque non-modifiables**

#### *Âge*

Dans le cas de l'AVC tout type confondu, l'âge est le facteur de risque non-modifiable le plus important, la plupart des victimes ayant plus de 65 ans (43, 67). Selon l'AHA/ASA, à partir de 55 ans le risque d'accident vasculaire double à chaque décennie. Également, plus les patients sont âgés lors de l'épisode d'AVC, plus leur risque de décès est important (43). Une étude de Feigin et al. mentionne une incidence comprise entre 100 et 300 pour 100 000 personnes-années chez les personnes âgées de moins de 45 ans. À l'inverse, selon cette même étude, l'incidence augmenterait jusqu'à atteindre 1200-2000 cas pour 100 000 personnes-années chez les patients âgés entre 75 et 84 ans (45). Ceci s'explique notamment par le fait que le phénomène d'athérosclérose augmente avec l'âge



(46). Cependant, des patients beaucoup plus jeunes peuvent également être victimes d'un AVC. Une étude épidémiologique rétrospective « *The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study* » (GCNKSS) a d'ailleurs rapporté une augmentation de l'incidence d'AVC chez les sujets âgés de 20 à 54 ans entre les années 1993 et 2005 (12,9% en 1993-1994 et 18,6% en 2005) (68). Bien que le pronostic vital des patients suite à un AVC soit meilleur lorsque ceux-ci sont plus jeunes, une étude publiée récemment a montré une augmentation de la mortalité à long terme. En effet, le risque de décès resterait plus élevé pour une période d'au moins vingt ans chez les jeunes adultes de 18 à 50 ans qui ont été victimes d'un AVC par rapport à ce qui est attendu dans la population générale de même âge (69).

#### *Sexe*

Plusieurs études ont montré que les hommes avaient un risque d'AVC, tout type confondu, et un taux de mortalité associé plus élevé que les femmes, excepté chez les adultes âgés de 35 à 44 ans où l'incidence d'AVC est plus élevée chez les femmes (39, 43, 46, 70, 71). Également, celles-ci ayant une espérance de vie plus grande, les femmes sont plus représentées parmi les victimes d'un AVC âgées de 85 ans et plus. (72). Aussi, plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque d'AVC durant la grossesse, notamment lors de la période post-partum (46, 73, 74).

#### *Ethnie*

Des différences de risque ont également été observées selon l'ethnie des patients. Les personnes d'origine noire et hispanique auraient un risque plus important d'accident vasculaire comparativement aux personnes de type caucasien (43, 46, 75). En effet, l'étude de White et al. rapporte des risques relatifs d'AVC ischémique plus élevés chez les Noirs et les Hispaniques que chez les Caucasiens. L'incidence annuelle d'un premier AVC ischémique ajustée pour l'âge chez les personnes de 20 ans et plus était de 88 pour 100 000 chez les Caucasiens, de 149 pour 100 000 chez les Hispaniques et de 191 pour 100 000 chez les personnes noires (75). Également le risque de mortalité associé aux infarctus cérébraux est presque deux fois plus élevé chez les personnes d'origine noire comparé aux personnes caucasiennes notamment chez les plus jeunes (76, 77). Les explications de ces différences ethniques restent incertaines. En effet, plusieurs auteurs mentionnent que ceci pourrait être dû à des différences en termes de prévalence des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. Par exemple, Gorelick et al. évoque la prévalence plus élevée d'hypertension, de diabète sucré et de tabagisme chez les populations noires, ce qui pourrait être à l'origine du risque d'AVC accru et de la mortalité plus élevée observée dans ces populations (76-78).

### **2.3.2 Facteurs de risque modifiables**

#### *Hypertension*

Le facteur de risque modifiable de l'AVC, tout type confondu, le plus important est l'hypertension, phénomène très largement répandu dans le monde (67, 79). En 2008,

l'OMS a rapporté qu'environ 40% des personnes âgées de 25 ans et plus avaient reçu un diagnostic d'hypertension (80). Ce phénomène est d'autant plus important chez les personnes âgées (81). Des résultats rapportés de l'étude Framingham ont également montré une corrélation entre le vieillissement et l'augmentation du risque d'hypertension ; ceci pouvant s'expliquer par la perte d'élasticité des artères ou encore par la prise de poids chez les personnes âgées (82). Selon l'ASPC, on comptabilisait 5,8 millions d'adultes âgés de 20 ans et plus avec un diagnostic d'hypertension en 2006-2007 au Canada (83). D'après un rapport produit par l'OMS intitulé « *A global brief on hypertension* », les valeurs normales de tension artérielle chez les adultes sont de 120 mm Hg de pression systolique et de 80 mm Hg de pression diastolique ; l'hypertension est, quant à elle, définie par des valeurs égales ou supérieures à 140/90 mm Hg. Une pression artérielle trop élevée entraînerait un développement du phénomène d'athérosclérose plus rapide augmentant ainsi le risque d'événements cardiovasculaires (46, 84). Une étude de Willey et al. a déterminé que le risque d'AVC attribuable à l'hypertension serait de 29,9% (IC 95% : 12,5-47,4%) (85). À chaque augmentation de la pression artérielle systolique de 20 mm Hg ou de la pression artérielle diastolique de 10 mm Hg le risque de maladie cardiovasculaire doublerait (86).

### *Diabète*

Le diabète est un autre facteur de risque important de l'AVC tout type confondu (43). Entre les années 1988 et 1994, une étude américaine basée sur les données du « *Third National Health and Nutrition Examination Survey* » (NHANES III) a rapporté, chez les

20 ans et plus, une prévalence de diabète diagnostiqué de 5,1% et non diagnostiqué de 2,7% (87). Selon cette même étude, la prévalence du diabète augmenterait avec l'âge atteignant 8,0% chez les sujets âgés de 50 à 59 ans et jusqu'à 13,2% chez les personnes de 80 ans et plus (87). La prévalence du diabète a augmenté depuis les années 1990 selon les données du NHANES de 2005-2006 rapportant une prévalence de diabète diagnostiqué de 7,7% chez les plus de 20 ans (88). Plus récemment, en 2016, un rapport publié par l'OMS rapporte qu'en 2014 la prévalence mondiale du diabète chez les adultes âgés de 18 ans et plus était de 8,5% totalisant ainsi 442 millions de personnes, presque deux fois plus qu'en 1980 (89). Au Canada, le diabète est également une maladie très prévalente puisqu'un cinquième de la population en serait atteint avec près de 200 000 nouveaux cas en 2006-2007 (83).

Le diabète est associé à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et notamment d'AVC ischémique de 2 à 10 fois selon l'ethnie et l'âge des personnes (89-92). Une étude de Banerjee et al. montre également l'association qui existe entre la durée du diabète et le risque d'AVC ischémique ; le risque augmenterait de 3% à chaque année de diabète et triplerait après un historique de diabète de 10 ans et plus (93). Les patients diabétiques victimes d'un AVC auraient également un risque plus élevé de récurrence que les non diabétiques (92, 94). Une étude de Hillen et al. basée sur le « *South London Community Stroke Register* », a montré que le risque de récurrence et de mortalité suite à un premier AVC était plus important chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques (HR= 1,85 IC 95% : 1,18-2,90 et HR= 1,38 IC 95% : 1,12-1,70). Également, selon cette même étude 9,1% des AVCs observés seraient attribuables au diabète (95).

### *Fibrillation auriculaire*

La fibrillation auriculaire (FA) est caractérisée par une perturbation du rythme cardiaque. Cette affection est très prévalente ; on a évalué à 2,3 millions le nombre de personnes qui en seraient atteintes aux États-Unis (96, 97). Selon une étude basée sur la cohorte Framingham, un quart des personnes âgées de 40 ans et plus serait à risque d'être victime de FA au cours de leur vie (98). Au Canada, la prévalence du taux d'hospitalisation pour FA a été estimée, entre les années 1997 et 2000, à 582,7 pour 100 000 habitants (99). Tout comme pour l'hypertension ou le diabète, le risque de FA augmente avec l'âge (97). Cette atteinte cardiaque a été très largement associée à une augmentation du risque d'AVC tout type confondu dans de nombreuses études (100-102). En effet, selon une étude publiée en 1991, la FA a été associée à une augmentation du risque d'AVC de 2 à 5 fois selon le groupe d'âge (102). Également, d'après Wolf et al. le risque d'AVC attribuable à la FA varie fortement selon l'âge des patients : estimé à 1,5% chez les 50-59 ans, à 2,8% chez les 60-69 ans, à 9,9% chez les 70-79 ans et à 23,5% chez les 80 ans et plus (102).

### *Tabagisme*

Le tabagisme a été identifié comme étant un facteur de risque important d'AVC, tout type confondu, dans de nombreuses études (8, 67, 103, 104). Selon les données de Statistique Canada de 2014, les fumeurs représenteraient 18,1% de la population canadienne et 19,6% de la population québécoise (105). Il est estimé que les fumeurs auraient un risque d'AVC jusqu'à trois fois plus élevé que les non-fumeurs (43, 104, 106).

L'âge semble également influencer l'impact du tabagisme sur le risque d'AVC. Une étude de Shinton et al. rapporte que les fumeurs de moins de 55 ans auraient un risque presque trois fois plus important d'être victimes d'un AVC que les non-fumeurs (RR= 2,94 IC 95% : 2,40-3,59), ce risque diminuant ensuite chez les personnes âgées de 55 à 74 ans (RR= 1,75 IC 95% : 1,56-1,97) et chez les 75 ans et plus (RR= 1,11 IC 95% : 0,96-1,28) (107). Le nombre de cigarettes fumées aurait également un impact sur le risque d'infarctus cérébral. Une étude de Wolf et al. mentionne un risque deux fois plus élevé chez les personnes fumant plus de 40 cigarettes par jour comparé aux personnes qui en fument moins de 10 (103). Plus récemment, le tabagisme passif a également été associé à une augmentation du risque d'AVC (108, 109).

### *Dyslipidémie*

Comme mentionné précédemment, les AVCs de type ischémique sont causés par une obstruction des artères alimentant le système nerveux central ; ceci pouvant être dû à la rupture de plaques athérosclérotiques dans le cas des AVCs ischémiques dits thrombotiques. L'athérosclérose est engendrée par une accumulation de graisse au niveau artériel (110). Plusieurs essais cliniques ont d'ailleurs montré qu'une réduction du niveau de cholestérol sanguin était bénéfique chez les patients réduisant ainsi le risque de maladies cardiovasculaires (111). Des taux sanguins élevés de cholestérol LDL (« *Low density Lipoprotein* ») ont souvent été associés à une augmentation du risque de maladie coronarienne (112, 113). La relation entre la dyslipidémie et le risque d'AVC ischémique reste encore ambiguë. En revanche, plusieurs études cliniques ont montré les bénéfices

associés à la prise de statine, un hypolipémiant oral, quant au risque d'AVC ischémique (113, 114).

## **2.4 Traitements de l'accident vasculaire cérébral**

### **2.4.1 Traitements non pharmacologiques de l'accident vasculaire cérébral**

Suite à un AVC, les risques de récurrence et de décès étant importants il est primordial pour les patients qu'ils modifient leurs habitudes de vie. En effet comme décrit dans les sections précédentes, les facteurs de risque de l'AVC sont principalement modifiables tels que l'hypertension ou encore le tabagisme. C'est pourquoi, en complément des médicaments qui pourraient être prescrits aux patients après leur AVC, il est recommandé d'adopter des habitudes de vie plus saines. Cela peut passer par une alimentation plus équilibrée, un apport en sel et en gras moins important, une activité physique régulière, un arrêt du tabagisme et de la consommation d'alcool. Plusieurs études publiées dans la littérature ont rapporté une diminution du risque d'AVC et de mortalité chez les patients ayant de bonnes habitudes de vie (115-117).

## **2.4.2 Traitements de la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral**

En plus d'une modification des habitudes de vie des patients, une prise en charge thérapeutique est essentielle. L'AVC est une affection multifactorielle qui peut être causée par des problèmes vasculaires variés et par conséquent être de nature différente ; les pratiques cliniques, les procédures ainsi que les traitements employés seront donc différents selon l'étiologie de la maladie (118).

La première étape suite à un AVC est de rétablir la circulation sanguine dans le cerveau afin de limiter la privation d'oxygène des cellules. Pour cela il est important de définir la nature de l'AVC une fois le patient arrivé à l'hôpital (118). Différents examens diagnostiques, tels que la neuro-imagerie, la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonnance magnétique, permettent de définir la cause vasculaire sous-jacente (1).

Dans le cas de l'AVC ischémique, le traitement aigu consiste à administrer un agent thrombolytique dans les plus brefs délais afin de réduire l'occlusion cérébrale. Le seul agent thrombolytique actuellement autorisé et commercialisé est une forme recombinante de l'activateur tissulaire du plasminogène, le rtPA (10). Le rtPA est administré en intraveineuse aux patients qui y sont admissibles à leur arrivée à l'hôpital. Ayant une fenêtre thérapeutique très étroite, il doit être administré dans les 4h30 suivant l'événement (1, 118, 119).

Plusieurs essais cliniques ont démontré l'efficacité et les bénéfices associés au rtPA dans la prise en charge rapide des patients victimes d'un AVC ischémique (120-122). L'étude ECASS III a d'ailleurs rapporté une proportion plus élevée de patients ayant un score mRS



(*Modified rankin scale score*) plus faible (0 ou 1) dans le groupe prenant du rtPA comparé au groupe placebo (52,4% versus 45,2% ; OR = 1,34 IC 95% : 1,02-1,76) (121). Le score mRS permet de mesurer les capacités fonctionnelles et l'indépendance des patients victimes d'un AVC dans leurs activités quotidiennes (123). Ce score s'étend de 0 (absence totale de symptôme) à 6 (décès) ; un score égal à 1 représente la présence d'un handicap non significatif pour le patient (123).

L'efficacité et la sécurité du rtPA ont également été confirmées par une étude observationnelle européenne, nommée SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study*) (120, 124). Plus les patients sont traités rapidement avec l'agent thrombolytique plus celui-ci sera bénéfique (1, 118, 119). De plus, au-delà de cette période de 4h30, les risques d'hémorragie seraient trop élevés pour justifier son administration (118, 119, 125, 126). Cependant, il a été démontré que seuls 3 à 5% des patients arrivaient à temps à l'hôpital pour pouvoir bénéficier de ce traitement (126). En plus du rtPA, l'AHA/ASA recommande la prescription d'antiplaquettaires, sauf si contre-indiqués, le plus rapidement possible suivant l'apparition des premiers symptômes d'AVC (< 48 heures suivant l'événement) (127).

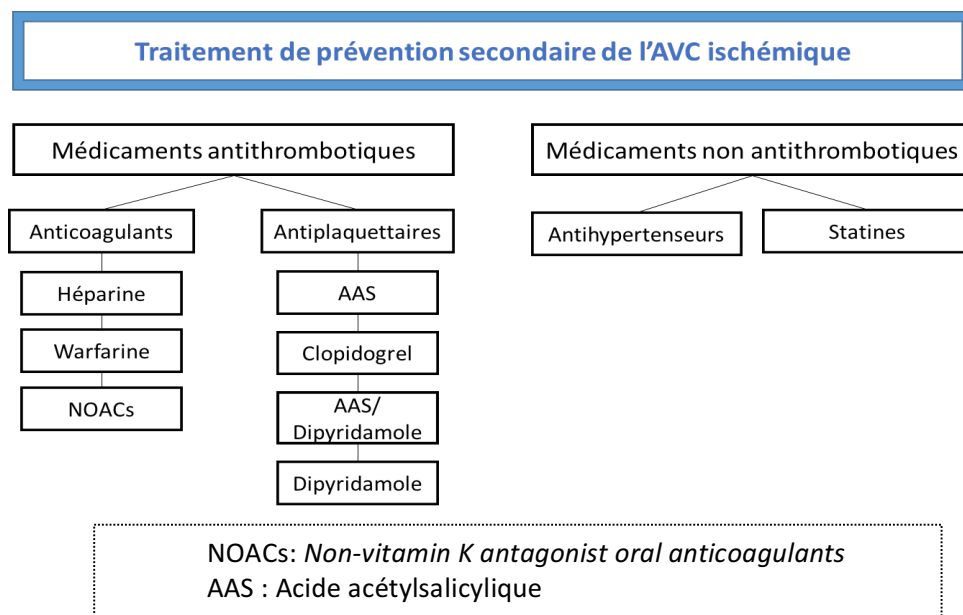
### **2.4.3 Efficacité clinique des traitements de prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral**

Après la prise en charge rapide des patients dans la phase aiguë de l'accident vasculaire, d'autres médicaments peuvent être prescrits en prévention secondaire afin de réduire le risque de décès et d'AVC subséquent (125). Le but est aussi de diminuer l'impact

que peut avoir un AVC sur la qualité de vie des patients (128). De bonnes stratégies de prévention secondaire sont d'autant plus importantes puisque 25 à 30% des AVCs sont en fait des récurrences (129).

Les médicaments de prévention secondaire incluent les antithrombotiques (anticoagulants et antiplaquettaires), les antihypertenseurs ou encore les hypolipémiants comme les statines. Ces classes thérapeutiques sont résumées à la Figure 1 et décrites dans les paragraphes suivants.

Figure 1. Diagramme des traitements de prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique



### *Les antithrombotiques*

En 1994, l'« *Antiplatelet Trialists' Collaboration* » a publié une revue des essais cliniques évaluant l'efficacité à long terme des antiplaquettaires, définie comme une utilisation de plus d'un mois, sur la prévention d'événements cardiovasculaires et la mortalité en prévention primaire et secondaire (11). Dans ce rapport, sont compilées 174 études, publiées avant mars 1990, dont 145 comparent des patients prenant des antiplaquettaires à un groupe de patients non traités ; les 29 études restantes comparaient différentes posologies d'antiplaquettaires entre elles (11).

Chez les patients ayant un historique d'AVC ou d'AIT la prise d'antiplaquettaire en prévention secondaire a été associée à une réduction de 22% du risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, AIT ou décès d'origine vasculaire) et une réduction de 36% du risque d'infarctus du myocarde non-fatal seul. Concernant le risque de récurrence d'AVC, les patients prenant un antiplaquettaire voyaient leur risque réduit de 23%. En ce qui a trait à la mortalité de cause vasculaire, une réduction de 14% a été rapportée chez les patients traités avec un antiplaquettaire en prévention secondaire. Cependant, en prévention primaire, soit chez des patients n'ayant jamais eu d'événement vasculaire, la prise prolongée d'antiplaquettaires n'a pas semblé être bénéfique (11). À la suite de cette étude, plusieurs patients se sont vus prescrire des antiplaquettaires à long-terme à leur sortie de l'hôpital suite à une maladie vasculaire (14, 130, 131).

En 2002, l'ATC a publié une nouvelle revue systématique concernant les effets de la prise d'antiplaquettaires sur différents événements vasculaires (infarctus du myocarde, AVC et mortalité vasculaire) en prévention secondaire. Cette méta-analyse regroupait les résultats des études publiées jusqu'en septembre 1997. La prise d'antiplaquettaire, lorsque

comparée au groupe placebo, a semblé être à l'origine d'une diminution du risque d'événements vasculaires de 22% chez les patients ayant un historique d'AVC ou d'AIT ; ces résultats confirment ce qui a été rapporté par l'ATC en 1994 (12).

L'un des autres résultats saillants de cette étude concerne les doses d'aspirine, ou acide acétylsalicylique (AAS), à administrer aux patients. L'AAS est un inhibiteur de l'enzyme cyclooxygénase (COX) qui est impliquée dans l'activation des plaquettes (132). Les auteurs ont rapporté que des doses faibles à moyennes comprises entre 75 et 150 mg par jour étaient tout aussi efficaces que des doses plus élevées (> 150 mg/jour) (12).

En 2009, l'ATC a de nouveau publié une méta-analyse sur l'utilisation d'aspirine (AAS) dans le cadre de la prévention primaire et secondaire des événements vasculaires. Cette nouvelle méta-analyse a reconfirmé l'impact bénéfique de la prise d'AAS en prévention secondaire, soit chez les patients ayant précédemment déjà été victimes d'un infarctus du myocarde, d'un AVC ou d'une AIT. Cependant, tout comme ce qui était rapporté par l'ATC en 1994, la prise d'AAS en prévention primaire n'a pas semblé être associée à une diminution du risque d'AVC ou de décès de cause vasculaire. À l'inverse, l'AAS a même semblé être associé à une augmentation du risque de saignements gastro-intestinaux et extra-crâniens (13).

En 1997, deux essais cliniques randomisés contrôlés majeurs concernant la prise d'AAS en prévention secondaire de l'AVC ischémique ont été publiés : CAST (*Chinese Acute Stroke Trial*) et IST (*International Stroke Trial*), les deux ayant été effectués en parallèle.

Leur but était de déterminer l'efficacité et la sécurité de l'AAS administré chez les patients victimes d'un AVC ischémique (14, 15).

L'étude CAST comptait 21 106 patients victimes d'un AVC ischémique. Elle comparait la prise d'AAS, initiée dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes pour une période d'au moins quatre semaines, à un groupe placebo. L'administration d'AAS à des doses moyennes (160-300 mg par jour) a semblé avoir des effets bénéfiques. L'étude rapporte 9 décès ou AVC non-fatal de moins pour 1000 personnes traitées avec de l'AAS et une réduction statistiquement significative du risque de récurrence d'AVC ischémique (4,7 récurrences d'AVC ischémique de moins pour 1000 personnes traitées). En ce qui a trait aux risques de saignements associés à la prise d'AAS : l'étude a montré que deux AVCs hémorragiques ont été causés par la prise d'AAS mais qu'en contrepartie 11 décès et autres accidents vasculaires avaient été évités (14). Les résultats de cette étude, bien que modestes, prouvent l'efficacité de l'AAS pris dans un contexte de prévention secondaire des AVCs ischémiques. Cependant, il est important de mentionner que les patients inclus dans l'étude CAST étaient des patients ayant un risque plutôt faible de décès ou de récurrence ; presque les trois quarts des sujets étaient âgés de moins de 70 ans. Ceci pourrait, en partie, expliquer les résultats modérés observés dans cet essai clinique.

L'étude IST avait, quant à elle, l'objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'AAS (300 mg/jour) et de l'héparine non fractionnée sous-cutanée, un anticoagulant (5000 ou 12 500 UI). Cette étude, effectuée dans 36 pays différents, comptabilisait 19 435 patients victimes d'un AVC ischémique (15). Cette étude a rapporté une réduction non statistiquement significative du nombre de décès à 14 jours chez les traités, comparé au groupe placebo.

Cependant, pour le décès et la dépendance observés à 6 mois, les patients prenant de l'AAS avaient un meilleur pronostic (après ajustement pour les caractéristiques de départ) que les patients non traités. Pour la récurrence d'AVC ischémique à 14 jours, l'AAS a également montré des effets bénéfiques (2,8% dans le groupe AAS et 3,9% dans le groupe placebo) sans pour autant augmenter le risque d'hémorragie.

En ce qui a trait à l'héparine, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le décès dans les 14 jours suivant l'épisode d'AVC ischémique lorsque comparé au groupe placebo (9,0% dans le groupe héparine et 9,3% dans le groupe placebo). Cependant, l'héparine a semblé être associée à une réduction du risque de récurrence d'AVC ischémique à 14 jours (2,9% dans le groupe héparine et 3,8% dans le groupe placebo). Toutefois, cette diminution du risque d'AVC ischémique subséquent était compensée par une augmentation du risque d'AVC hémorragique chez les patients traités avec l'héparine (1,2% dans le groupe héparine et 0,4% dans le groupe placebo). Finalement, une comparaison de deux posologies différentes d'héparine (5000 UI versus 12 500 UI) a montré qu'à des doses plus élevées (12 500 UI) l'héparine causait plus de décès dus à des saignements extra-crâniens, plus d'AVCs hémorragiques et plus de décès ou d'AVC non-fatal dans les 14 jours suivant l'AVC initial.

Les résultats de l'étude IST sur l'efficacité et la sécurité de l'AAS sont cohérents avec ce qui a été trouvé dans l'étude CAST, menée en parallèle. Ces données ont suggéré les bénéfices associés à une prise immédiate d'AAS suite à un AVC ischémique ; renforçant ainsi les suggestions faites par l'ATC 1994 quant à l'efficacité de l'utilisation à long terme (minimum 1 mois) d'AAS. Au contraire, concernant l'héparine, les résultats n'étant pas concluants, l'AHA/ASA a déterminé dans ses lignes directrices que les données étaient

insuffisantes pour qu'une recommandation soit faite quant à l'utilisation d'héparine suite à un AVC ischémique (133).

L'essai clinique CAPRIE, publié en 1996, a comparé l'efficacité de l'AAS et du clopidogrel, un nouvel antiplaquettaire ayant un mécanisme d'action différent (16). Le clopidogrel est une thiénypyridine qui inhibe de façon irréversible l'activation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP) (132). Cette étude, comptabilisant 19 185 patients, a semblé démontrer que le clopidogrel (75 mg/jour) aurait un effet bénéfique légèrement plus élevé que celui de l'AAS (325 mg/jour) en ce qui concerne l'événement composite considéré (AVC ischémique, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire). Plus précisément, 5,32% des patients traités avec du clopidogrel ont été victimes d'un des événements cliniques considérés contre 5,83% dans le groupe AAS ; ceci correspond à une réduction de 8,7% du risque d'événement cardiovasculaire. En termes d'effets indésirables, aucune différence n'a été rapportée entre les deux antiplaquettaires (16).

En vue des résultats bénéfiques observés dans le cadre de la prévention secondaire de l'AVC avec la prise d'AAS et de clopidogrel, une hypothèse selon laquelle l'utilisation combinée de ces deux antiplaquettaires pourrait être d'autant plus bénéfique a été émise. C'est dans ce contexte que l'étude CHARISMA a été publiée en 2006. Cet essai clinique, mené sur 15 603 patients à haut risque d'événements vasculaires, a comparé l'efficacité et la sécurité de la prise d'AAS en monothérapie (75-162 mg/jour) à la prise combinée d'AAS (75-162 mg/jour) et de clopidogrel (75 mg/jour) en prévention secondaire. L'événement

d'intérêt était un composite : AVC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire. Dans cet essai clinique, la durée de suivi moyenne était de 28 mois. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la monothérapie (AAS) et la bithérapie (AAS et clopidogrel) en termes d'efficacité. Pour ce qui est des effets secondaires, les patients prenant la combinaison des deux antiplaquettaires semblaient subir plus de saignements modérés que les patients ne prenant que de l'AAS (17).

Dans la même lignée que l'essai clinique CHARISMA, l'étude CHANCE, effectuée en Chine et publiée en 2013 avait également pour but de comparer l'efficacité et la sécurité de la prise combinée d'AAS et de clopidogrel à la prise d'AAS seul en prévention secondaire (18). Dans cette étude, 5 170 patients victimes d'un AVC ischémique mineur ou d'une AIT ont été inclus. L'initiation des traitements devait débuter dans les 24 heures suivant l'apparition des premiers symptômes d'AVC ou d'AIT. La récurrence d'AVC (ischémique ou hémorragique) à 90 jours était moins élevée dans le groupe recevant de l'AAS combiné à du clopidogrel que dans le groupe AAS seul (8,2% versus 11,7%, HR = 0,68 IC 95% : 0,57-0,81). En ce qui concerne la récurrence d'AVC ischémique seulement, la prise combinée d'AAS et de clopidogrel a de nouveau semblé être plus efficace que l'administration d'AAS seul (HR = 0,67 IC 95% : 0,56-0,81). En termes de sécurité, l'étude CHANCE n'a pas observé de différence entre la prise combinée des deux antiagrégants et la prise d'AAS en monothérapie (18). Les résultats rapportés dans cet essai clinique diffèrent de ce qui a été observé précédemment dans l'étude CHARISMA. Les auteurs expliquent cela par le fait que les sujets considérés dans l'étude CHANCE étaient des patients avec un AVC initial plus grave mais également avec un risque plus élevé de



réurrence. En effet, dans l'essai clinique CHANCE, les patients ont été recrutés dans les 24 premières heures suivant l'AVC ; période durant laquelle le risque de réurrence est le plus élevé (18).

L'étude MATCH « *Management of Atherosclerosis with Clopidogrel in High-risk patients* » a été publiée en 2004 afin de poursuivre les observations de l'étude CAPRIE de 1996 concernant la supériorité du clopidogrel lorsque comparé à l'AAS (27). Contrairement aux études CHARISMA et CHANCE, le groupe de référence de l'étude MATCH n'était pas l'AAS en monothérapie mais le clopidogrel pris en monothérapie. L'objectif de cette étude était donc de voir si l'ajout d'AAS pouvait avoir un impact positif chez des patients à haut risque d'événements vasculaires prenant du clopidogrel. Les deux traitements ont été évalués en termes d'efficacité et de sécurité, prenant ainsi en considération les risques de saignement associés à la fluidification du sang engendrée par l'inhibition plaquettaire. Aucune différence n'a été observée concernant l'efficacité du traitement en bithérapie (AAS 75 mg/jour et clopidogrel 75 mg/jour) et en monothérapie (clopidogrel 75 mg/jour). Cependant, la combinaison des deux antiplaquettaires a semblé être moins sécuritaire que la prise de clopidogrel seul. En effet, la bithérapie était associée à un risque plus élevé de saignement pouvant menacer la vie des patients (3% pour la combinaison AAS et clopidogrel versus 1% pour le clopidogrel seul,  $p < 0,0001$ ). Les mêmes observations ont été faites en ce qui a trait aux saignements majeurs (2% pour la bithérapie versus 1% pour la monothérapie,  $p < 0,0001$ ) et aux saignements mineurs (3% pour la bithérapie versus 1% pour la monothérapie,  $p < 0,0001$ ). Les résultats obtenus dans cet essai clinique MATCH se rapprochent de ce qui a été avancé dans l'étude CHARISMA publiée en 2006 (27).

Le dipyridamole est un autre antiplaquettaire disponible sur le marché. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'enzyme phosphodiesterase qui implique une réaction en chaîne inhibant ainsi l'activation plaquettaire (134). L'efficacité potentielle de cet antiagrégant dans le cadre de la prévention secondaire de l'AVC a été étudiée dans l'étude ESPS 2 « *European Stroke Prevention Study* » publiée en 1996. Le but de cet essai clinique était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dipyridamole seul et en combinaison avec de l'AAS chez des sujets ayant été victimes d'un AVC ou d'une AIT. Cette étude comportait quatre groupes : AAS seul (25 mg 2 fois par jour), dipyridamole seul (200 mg 2 fois par jour), AAS (25 mg 2 fois par jour) et dipyridamole (200 mg 2 fois par jour) combinés et un groupe placebo.

Les résultats obtenus montrèrent que la combinaison AAS/dipyridamole semblait être plus efficace que la prise d'AAS seul, de dipyridamole seul ou d'un placebo. Lorsque comparé au groupe placebo, les patients prenant la combinaison AAS/dipyridamole voyaient leur risque d'AVC (fatal ou non) diminuer de 37%. Comparé à la prise unique d'AAS ou de dipyridamole, la combinaison de traitement était respectivement associée à une réduction du risque de récurrence d'AVC de 23,1% et de 24,7%. En ce qui a trait aux effets secondaires, les auteurs de ESPS 2 rapportent un risque plus élevé de saignements chez les sujets prenant de l'AAS (seul ou combiné) et un nombre plus élevé de migraines chez les patients prenant du dipyridamole. En vue des observations faites dans cette étude, les auteurs conviennent des bénéfices associés à la prise combinée d'AAS et de dipyridamole en prévention secondaire de l'AVC (19).

Dans la lignée de l'étude ESPS 2, l'étude ESPRIT, publiée en 2006, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de l'AAS pris seul ou en combinaison avec du dipyridamole suite à une AIT ou un AVC mineur. Cette étude portant sur 2763 sujets comportait deux groupes de traitements : l'AAS seul (30-325 mg/jour) et l'AAS (30-325 mg/jour) combiné à du dipyridamole (200 mg 2 fois par jour). L'observation d'intérêt était ici l'événement composite suivant : décès vasculaire, AVC non-fatal, infarctus du myocarde non-fatal ou complications dues à un saignement majeur selon la première occurrence observée. Parmi les sujets recevant la combinaison AAS/dipyridamole, 13% ont eu un décès vasculaire, un AVC ou un infarctus du myocarde non-fatal ou bien un saignement majeur comparé à 16% dans le groupe AAS en monothérapie (HR= 0,80 IC 95% : 0,66-0,98). L'étude ESPRIT rapporte donc un léger avantage quant à l'utilisation combinée d'AAS et de dipyridamole lorsque comparé à l'utilisation d'AAS seul (20). Ces résultats vont dans le même sens que ce qui avait précédemment été rapporté dans l'étude européenne ESPS 2. Cependant, il est tout de même important de mentionner que dans cette étude plusieurs patients appartenant au groupe AAS en monothérapie prenaient des doses sous-optimales (> 80 mg/jour). Ceci pourrait avoir, en partie, influencé les résultats en faveur de la combinaison AAS/dipyridamole (20).

L'étude EARLY, publiée en 2010, compare également la prise combinée d'AAS et de dipyridamole à la prise d'AAS en monothérapie. L'initiation du traitement se faisait ici dans les 24 premières heures suivant un premier AVC initial. Pour la première semaine de suivi (0-7 jours suivant l'AVC initial) les 548 patients pouvaient être soit dans le groupe prenant la combinaison AAS/dipyridamole (25 mg d'AAS et 200 mg de dipyridamole 2

fois par jour) soit dans le groupe prenant l'AAS seul (100 mg/jour). Au 8<sup>ème</sup> jour de suivi tous les patients se retrouvaient dans le groupe combinaison AAS/dipyridamole et ce pour 90 jours (21). Cette étude n'a montré aucune différence en termes d'efficacité entre une initiation précoce de la combinaison AAS/dipyridamole et une initiation plus tardive (au 8<sup>ème</sup> jour de suivi). Pour ce qui est de la sécurité, les seules différences observées entre les deux posologies concernent des effets indésirables mineurs tels que la migraine ou les vomissements qui étaient plus importants chez les patients ayant initié le dipyridamole durant la première semaine post AVC initial (21).

L'étude PRoFESS avait, quant à elle, pour objectif de comparer la prise combinée AAS/Dipyridamole à la prise de clopidogrel. Cette étude, publiée en 2008, était composée de 20 332 patients randomisés en deux groupes : AAS (25 mg 2 fois par jour) associé à du dipyridamole (200 mg 2 fois par jour) et clopidogrel (75 mg par jour). Aucune différence en termes de risque de récurrence d'AVC n'a été observée entre les deux différents traitements (HR= 1,01 IC 95% : 0,92-1,11). Également, pour ce qui est de l'événement composite étudié ici (AVC, infarctus du myocarde ou décès vasculaire) aucune différence n'a été rapportée (HR= 0,99 IC 95% : 0,92-1,07) entre la combinaison AAS/dipyridamole et la prise de clopidogrel en monothérapie. Pour ce qui est des effets indésirables observés, ceux-ci étaient semblables pour les deux posologies proposées (22).

La sous-population de patients victimes d'un AVC ischémique et atteinte de fibrillation auriculaire a été étudiée de façon spécifique dans plusieurs études. En effet, l'efficacité et la sécurité de la prise d'antithrombotiques pourraient différer dans ce sous-groupe de patients. Une revue systématique de Hart et al. publiée en 1999 et regroupant 16 essais

cliniques avait ainsi pour objectif d'étudier l'impact de la prise d'anticoagulant et d'antiplaquettaire chez les patients victimes de FA en prévention secondaire de l'AVC. Les études incluses dans cette revue systématique devaient porter sur une utilisation à long terme d'antithrombotiques (minimum 3 mois) et avoir été publiées entre 1996 et 1999. Selon cette revue, la prise d'AAS est associée à une diminution du risque absolu d'AVC de 2,5% par an en prévention secondaire (patients ayant un historique d'AIT ou d'AVC). Pour la warfarine, un antagoniste de la vitamine K agissant comme anticoagulant, la diminution du risque d'AVC était de 8,4% par an. Lorsque comparée à l'AAS, la warfarine a semblé être plus efficace chez les patients ayant une FA (réduction relative du risque de 36% ; IC 95% : 14-52%) (23). Une mise à jour de la précédente revue systématique a été publiée intégrant 13 nouvelles études comptabilisant ainsi plus de 28 000 patients avec FA. Dans cette méta-analyse, la warfarine a de nouveau paru être plus efficace que l'AAS dans la prévention des AVCs (réduction relative du risque de 39% IC 95% : 22-52%) (24). Ainsi, chez les patients atteints de FA, un anticoagulant comme la warfarine a semblé supérieur à un antiplaquettaire pour la prévention secondaire d'AVC (23, 24).

L'un des problèmes associés à la warfarine est que, malgré que celle-ci soit très largement utilisée en Amérique du Nord, elle est associée à de nombreux problèmes tels que : des risques de saignement élevés, une fenêtre thérapeutique étroite ou encore de nombreuses interactions médicamenteuses. Ainsi la warfarine nécessite un suivi rigoureux dans le but d'ajuster au mieux les doses pour limiter les risques d'effets indésirables (135). Depuis peu, plusieurs nouveaux anticoagulants oraux ayant un mécanisme d'action différent de celui de la warfarine ont été développés afin d'offrir une alternative à celle-ci. Ces

anticoagulants sont plus communément appelés NOAC (*Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) en référence à leur mécanisme d'action différent de celui de la warfarine (135).

### *Les antihypertenseurs*

Suite à un AVC, le contrôle de la tension artérielle est primordial afin de réduire le risque d'AVC subséquent et de mortalité puisque l'hypertension est l'un des facteurs de risque principaux de l'AVC (67). Une revue systématique de différents essais cliniques publiée en 1994 a rapporté une réduction du risque d'AVC associée à la prise d'antihypertenseurs de 38% dans le cadre de la prévention primaire (136). En 2000, la collaboration de « *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* » a rapporté une baisse du risque d'AVC de 30% (IC 95% : 15-43%) chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) comparativement aux personnes sous placebo (137). En ce qui concerne les antagonistes calciques, un autre type d'antihypertenseur, la réduction du risque d'AVC observée dans deux essais cliniques combinant plus de 5000 personnes était de 39% (IC 95% : 15-56%) (137). L'étude PROGRESS « *Perindopril protection against recurrent stroke study* » a étudié l'impact de la prise d'antihypertenseurs sur le risque de récurrence d'AVC. Cet essai randomisé contrôlé montre une réduction du risque d'AVC de 28% (IC 95% : 17-38%) lorsque le groupe traitement est comparé au groupe placebo (25).

### *Les statines*

Les statines sont des médicaments qui ont pour but de réduire les niveaux de cholestérol sanguin. Une méta-analyse publiée en 1999 associe la prise de statines à une réduction du risque d'événements coronariens de 31% (IC 95% : 26-36%) et une diminution de la mortalité toutes causes de 21% (IC 95% : 14-28%) (138). Une méta-analyse, publiée en 2003, a rapporté une réduction du risque d'AVC de 17% chez les patients traités avec des statines et allant jusqu'à 36% pour les patients ayant un historique d'événement vasculaire (139). Finalement l'étude SPARCL « *Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels* » a démontré qu'une prise quotidienne d'atorvastatine de 80 mg chez des patients ayant un historique d'AVC ou d'AIT induisait une réduction du risque d'AVC fatal et non-fatal de 16% (HR = 0,84, IC 95% : 0,71-0,99) sur cinq ans de suivi comparé au groupe placebo (26). Dans cette étude, aucune différence n'a été observée en termes d'effets indésirables graves entre le groupe atorvastatine et le groupe placebo. Cependant, concernant la mortalité de cause cardiovasculaire, la prise de statines n'était pas associée de façon statistiquement significative à une diminution du risque de décès (HR = 0,78 IC 95% : 0,58-1,06) (26).

#### **2.4.4 Guides de pratique clinique**

##### *Guides de pratique clinique canadiens*

Au Canada, plusieurs organismes génèrent des recommandations et des lignes directrices quant aux pratiques à adopter suite à un AVC.

Le CSBPR (*Canadian Stroke Best Practice Recommendations*) qui dépend du HSF (*Heart and Stroke Foundation*) a édité ses premières recommandations en 2006 ; celles-ci ont ensuite été suivies de plusieurs mises à jour (140). La dernière mise à jour date de décembre 2014 et recommande une surveillance étroite de la tension artérielle chez les patients victimes d'un AVC afin que celle-ci ne dépasse pas 140/90 mm Hg. Chez les patients diabétiques, les valeurs cibles sont de 130/80 mm Hg. Pour cela, la prescription d'un traitement antihypertenseur est recommandée chez les patients ayant une pression artérielle trop élevée avant leur sortie de l'hôpital (9). En ce qui a trait aux lipides, il est préconisé d'atteindre, chez les patients victimes d'un AVC ischémique, un niveau de cholestérol LDL inférieur à 2 mmol/L. Pour cela le CSBPR conseille de prescrire, en prévention secondaire, des statines à la plupart des patients qui ont eu un infarctus cérébral ischémique (9). Pour ce qui est des agents antithrombotiques (antiplaquettaires et anticoagulants), le CSBPR préconise la prescription d'un traitement antiplaquettaire à tous les patients victimes d'un AVC ischémique ; ceci à l'exception des patients ayant un historique de FA chez qui un traitement anticoagulant est d'avantage recommandé (9). De plus, chez ces patients, l'utilisation concomitante d'un médicament anticoagulant et antiplaquettaire n'est pas conseillée (9). Les traitements antiplaquettaires considérés comme adéquats selon les guides de pratique clinique canadiens sont l'AAS à faible dose (80-325 mg/jour), l'association AAS et dipyridamole à diffusion prolongée (respectivement 25 mg et 200 mg/jour) ou encore le clopidogrel à 75 mg par jour. Le CSBPR émet toutefois une réserve quant à l'utilisation combinée d'AAS et de clopidogrel de façon prolongée puisqu'aucune donnée concernant les risques de saignement subséquent n'est disponible dans la population canadienne. Pour ce qui est des anticoagulants, le CSBPR favorise l'utilisation



des nouveaux anticoagulants oraux, les NOACs, tels que l'apixaban, le dabigatran, le rivaroxaban ou encore l'edoxaban plutôt que la warfarine (9).

En 2008, la Stratégie canadienne de l'AVC, le Réseau canadien contre les accidents cérébrovasculaires ainsi que la Fondation des maladies du cœur du Canada ont publié une mise à jour des « Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC » (141). Ces recommandations pour la prévention secondaire sont similaires à ce qui est préconisé par le CSBPR.

Au Québec, les médicaments prescrits sous ordonnance et inclus dans la liste des médicaments couverts par le régime public d'assurance-médicaments sont remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). En effet, le programme public couvre toutes les personnes âgées de 65 ans et plus qui n'adhèrent pas à un régime d'assurance privée, les prestataires de l'aide financière de dernier recours et leurs dépendants, les détenteurs d'un carnet de réclamation (celui-ci doit être délivré par le ministère de l'Emploi et de la Solidarité Sociale), ainsi que toutes les personnes de moins de 65 ans qui ne sont pas couvertes par un régime d'assurance privée. Au total, la RAMQ couvre 3,5 millions de personnes sur les 8 millions de résidents québécois.

Le ministre de la Santé et des Services Sociaux, avec l'aide de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS), constitue une liste des médicaments couverts par le régime public. Cette liste regroupe plus de 8000 produits et est mise à jour régulièrement. Les médicaments inclus dans cette liste sont en partie remboursés par la RAMQ lorsqu'ils sont délivrés en pharmacie suite à une ordonnance faite par un médecin. Effectivement, la personne couverte par la régie doit payer une contribution qui équivaut à la franchise et à la coassurance sur chaque médicament délivré. Une des sections de la liste

des médicaments, appelée «Médicaments d'exception », représente tous les médicaments qui peuvent être couverts de façon exceptionnelle par la RAMQ. Cependant, pour avoir accès au remboursement, une demande doit être faite au préalable à la RAMQ. Ces médicaments d'exception ne pourront être remboursés que s'ils sont prescrits dans le cadre d'une indication reconnue par l'INESSS.

Concernant les traitements de prévention secondaire de l'AVC ischémique disponibles en 2012-2013, l'AAS, les statines, les antihypertenseurs, les anti-arythmiques, les cardiotoniques et les anticoagulants (à l'exception des NOACs) faisaient partie de la liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas s'applique. En revanche, les NOACs, le clopidogrel, le dipyridamole et la combinaison AAS/dipyridamole font partie de la liste des médicaments d'exception. En 2012, le seul NOAC disponible était le dabigatran, en 2013 se sont ajoutés le rivaroxaban et l'apixaban à la liste des médicaments d'exception. L'indication reconnue, par le régime public, pour le dipyridamole et la combinaison AAS/dipyridamole est la prévention secondaire des AVCs ischémiques. Pour ce qui est du clopidogrel, celui-ci est recommandé en remplacement de l'AAS en prévention secondaire de l'AVC ischémique lorsque l'AAS est inefficace, mal toléré ou contre-indiqué. Le clopidogrel peut également être pris en combinaison avec l'AAS, en prévention secondaire de l'AVC, chez les patients ayant eu une angioplastie (142).

### *Guides de pratique clinique américains*

Aux États-Unis, c'est l'AHA/ASA qui délivre les principales lignes directrices en matière d'AVC. La mise à jour de 2014, à l'instar des guides de pratique clinique

canadiens, recommande la prescription d'antihypertenseur dès les premiers jours chez les patients victimes d'un AVC ischémique ayant une pression artérielle supérieure à 140/90 mm Hg (143). En ce qui a trait aux taux de lipides dans le sang, la prescription de statines est recommandée chez les patients victimes d'un AVC ischémique ou d'une AIT d'origine athérosclérotiques et ayant un niveau de LDL-C supérieur ou égal à 100 mg/dL. La prescription de statine peut également être considérée chez les patients ayant un niveau de LDL-C inférieur à 100 mg/dL mais ceci est suggéré avec un niveau de preuve moins élevé (143). Chez les patients victimes d'un AVC non cardio-embolique, la prescription d'antiplaquettaires est préférée à celle d'anticoagulants. Les posologies recommandées sont les suivantes : AAS en monothérapie (50-325 mg/jour), AAS (25 mg 2 fois par jour) combiné à du dipyridamole (200 mg 2 fois par jour) ou encore clopidogrel en monothérapie (75 mg/jour). L'AHA/ASA souligne cependant que le choix de la thérapie antiplaquettaire doit se faire de façon personnalisée selon les caractéristiques des patients. En ce qui concerne la bithérapie AAS et clopidogrel, celle-ci est recommandée dans les 24 heures suivant l'apparition des premiers symptômes d'AVC et peut être poursuivie pour une période de 90 jours. Cependant, la prise prolongée de la combinaison AAS/clopidogrel n'est pas recommandée à cause du risque de saignement et d'hémorragie élevé (143).

Chez les patients également victimes de FA, les anticoagulants sont préférés aux antiplaquettaires. L'AHA/ASA considère l'utilisation des produits suivants comme adéquate : antagoniste de la vitamine K (warfarine), dabigatran et rivaroxaban. Tout comme pour la prescription d'antiplaquettaire, le choix de l'agent anticoagulant doit être fait de façon individualisée selon les caractéristiques des patients. La combinaison d'un antiplaquettaire et d'un anticoagulant n'est pas recommandée sauf chez les patients atteints

de maladies coronariennes. L'initiation de la thérapie anticoagulante doit se faire dans les 14 jours suivant l'AVC sauf chez les patients ayant un risque élevé d'hémorragie. Pour les personnes qui ne peuvent pas prendre d'anticoagulants, la prise d'AAS en monothérapie ou bien la prise combinée AAS et clopidogrel peut être considérée comme une alternative acceptable (143).

Les recommandations canadiennes et américaines pour la prévention secondaire de l'AVC ischémique sont résumées et comparées dans le Tableau I ci-dessous.

Tableau I : Comparaison des recommandations canadiennes et américaines pour la prévention secondaire de l'AVC ischémique

	<b>Recommandations canadiennes</b>	<b>Recommandations américaines</b>
<b>Patients victimes d'un AVC ischémique</b>	<p><i>Antiplaquettaires :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AAS en monothérapie (80 à 325 mg/jour), clopidogrel en monothérapie (75 mg/jour) ou AAS/dipyridamole (25 et 200 mg/jour)</li> <li>- Bithérapie d'antiplaquettaires non recommandée de façon prolongée</li> </ul> <p><i>Statines :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si LDL &gt; 2 mmol/L</li> </ul> <p><i>Antihypertenseurs :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si tension &gt; 140/80 mm\Hg</li> <li>- Si tension &gt; 130/80 mm/Hg (chez les patients diabétiques)</li> </ul>	<p><i>Antiplaquettaires</i> (à initier dans les 24 heures suivant l'apparition des premiers symptômes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AAS en monothérapie (50 à 325 mg/jour), clopidogrel (75 mg/jour) ou AAS/dipyridamole (25 et 200 mg 2 fois par jour)</li> <li>- Bithérapie d'antiplaquettaires (AAS et clopidogrel) : non recommandée pour une période &gt; 90 jours</li> </ul> <p><i>Statines :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si LDL-C ≥ 100mg/dL</li> </ul> <p><i>Antihypertenseurs :</i></p>

- 
- Si tension > 140/80 mm/Hg

<b>Sous-population de patients atteints de FA</b>	<i>Anticoagulants :</i> NOACs préférés à la warfarine	<i>Anticoagulants :</i> NOACs ou warfarine ; si les anticoagulants sont contre-indiqués ils peuvent être remplacés par de l'AAS ou la combinaison AAS et clopidogrel
<b>Sous-population de patients atteints de maladie(s) coronarienne(s)</b>		Combinaison d'anticoagulant et d'antiplaquettaire dans les 14 jours suivant l'AVC, sauf si risque élevé d'hémorragie.

## 2.5 Études observationnelles sur les traitements de prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral

### **2.5.1 Essais cliniques versus études observationnelles**

Tels que présenté précédemment, de nombreux essais cliniques ont été menés afin d'évaluer l'efficacité clinique et la sécurité de différents traitements pris dans le cadre de la prévention secondaire de l'AVC. L'une des limites des essais cliniques est que la population étudiée ainsi que les conditions sont très contrôlées. En effet, les patients inclus dans ces études ne représentent pas toujours les sujets observés dans un contexte de pratique clinique. Par exemple, une étude observationnelle portant sur l'utilisation d'anticoagulants chez des patients victimes de FA a montré que les patients inclus dans cette étude, faite dans un contexte de vie réelle, étaient plus âgés et avaient plus de comorbidités sévères que les sujets généralement étudiés dans les essais cliniques (144). Également, le nombre de sujets inclus dans les études cliniques est généralement limité, ce qui ne permet pas toujours d'évaluer tous les effets indésirables potentiels des médicaments. Une autre limite des études cliniques est que les conditions de prescription et de prise des médicaments sont contrôlées. Ceci ne permet pas de refléter adéquatement les pratiques de prescription des professionnels de la santé ainsi que l'utilisation des médicaments une fois que ceux-ci sont disponibles sur le marché. Ainsi, les études observationnelles, également dites non- interventionnelles, sont nécessaires afin de décrire l'utilisation ainsi que l'efficacité réelle des médicaments pris dans un contexte de pratique clinique quotidienne.

En complément des résultats d'essais cliniques présentés à la Section 2.4.3, les résultats d'études d'utilisation médicamenteuses et d'études d'efficacité réelle sont présentés ci-dessous.

## **2.5.2 Études observationnelles sur l'accident vasculaire cérébral**

### *Utilisation médicamenteuse suite à un accident vasculaire cérébral*

Dans le cas de l'AVC, plusieurs études observationnelles ont été menées afin d'examiner les pratiques de prescription des traitements antithrombotiques (anticoagulants ou antiplaquettaires), des antihypertenseurs et des hypolipémiants en prévention secondaire.

Une étude de Hillen et al. publiée en 1996, rapporte que 24,4% des patients victimes d'un AVC et étant admissibles à recevoir un traitement antithrombotique n'en recevaient pas trois mois après leur AVC. Également, d'après cette même étude, 29,5% des patients admissibles à recevoir un antihypertenseur n'en recevaient pas trois mois après leur AVC (145). Ces résultats semblent refléter une utilisation sous-optimale des médicaments de prévention secondaire de l'AVC. Ceci a, depuis, été confirmé par diverses études qui ont également rapporté des proportions relativement élevées de patients ne recevant pas d'antithrombotiques ni de médicaments cardiovasculaires après un AVC malgré les recommandations des guides de pratiques cliniques.

Par exemple, une étude italienne rapporte que 52,1% des patients ne recevaient pas d'antithrombotiques à la sortie de l'hôpital suite à un AVC (146). Une étude canadienne a, quant à elle, rapporté que 20% des patients victimes d'un AVC ischémique et atteints de FA ne recevaient pas de warfarine au congé de l'hôpital alors que ceci est le traitement

recommandé chez ce sous-groupe de patients d'après les guides de pratiques cliniques canadiens (9, 141, 147). Une étude danoise portant également sur des patients victimes d'un AVC ischémique et d'une FA a montré que 39,8% des patients n'ayant pas de contre-indication pour une thérapie anticoagulante ne recevaient pas d'anticoagulant en prévention secondaire (28). Enfin, une revue systématique portant sur des études publiées entre 1997 et 2008 avait pour objectif d'évaluer les pratiques de prescription d'anticoagulants chez des patients atteints de FA en prévention de l'AVC (148). Vingt-neuf des études incluses dans cette revue systématique se sont concentrées sur la prescription d'anticoagulants oraux en prévention secondaire de l'AVC (chez des patients ayant un historique d'AVC et/ou d'AIT) (148). Parmi ces 29 études, 25 ont rapporté un traitement sous-optimal aux anticoagulants oraux ; le traitement étant défini comme sous-optimal lorsque plus de 70% des patients admissibles à recevoir un traitement anticoagulant n'en recevaient pas (148).

Concernant les médicaments antihypertenseurs, une étude de cohorte prospective portant sur des patients victimes d'un AVC a rapporté que, lors de leur admission, près du tiers des patients avec hypertension ( $> 140/90$  mm Hg) ne recevaient pas de traitement pour contrôler leur tension. Six mois après leur AVC, 19% ne recevaient toujours pas de traitement antihypertenseur (149).

En ce qui a trait aux statines, une étude observationnelle totalisant 173 284 patients victimes d'un AVC ischémique ou d'une AIT avait pour objectif d'observer les pratiques de prescription de statines suivant la sortie de l'hôpital. Dans cette étude, seuls les patients admissibles à recevoir des statines et ayant un niveau de cholestérol LDL élevé ont été inclus. Tous les patients ayant des contre-indications pour un traitement hypolipémiants



étaient exclus. L'exposition aux statines était déterminée à partir d'une base de données nommée « *Get With The Guidelines-Stroke*, GWTG-Stroke) combinant les informations de plusieurs hôpitaux. De ces patients, près de 20% ne recevaient pas de statines suite à leur sortie de l'hôpital pour AVC (150). Cependant, ces résultats sont à considérer avec prudence car les patients auraient pu prendre des antithrombotiques ou d'autres traitements de prévention secondaire à la place des statines sans que cela ne soit renseigné.

Cette tendance ne semble pas se limiter aux patients victimes d'un AVC puisqu'une étude de Krumholz et al. qui porte sur des patients victimes d'un infarctus du myocarde rapporte que 24% des patients sortaient de l'hôpital sans prescription d'AAS (151). Cependant, l'utilisation d'antithrombotiques et/ou d'antihypertenseurs augmenterait au fil du temps. Une étude de cohorte rapporte que 55% des patients victimes d'un AVC sortaient de l'hôpital sans traitement mais que ce pourcentage était réduit à 23% six mois après l'AVC (149).

#### *Association entre traitements de prévention secondaire et événements cliniques*

Tel que mentionné précédemment, les effets bénéfiques des traitements pris en prévention secondaire de l'AVC ont largement été démontrés dans les essais cliniques. Cependant, les études observationnelles portant sur l'utilisation médicamenteuse de ces traitements de prévention secondaire semblent rapporter une utilisation sous-optimale suite à un AVC. Étudier l'efficacité réelle des médicaments de prévention secondaire dans un contexte de pratique clinique quotidienne s'avère donc être primordial. Néanmoins, le nombre d'études observationnelles évaluant l'association entre les traitements pris en

prévention secondaire de l'AVC et des événements cliniques d'intérêt est limité dans la littérature.

Certaines études ont montré qu'une proportion des AVCs observés pouvait être associée à une interruption de traitement antithrombotique (152, 153). En effet, l'étude populationnelle américaine GCNKSS a rapporté que 5,2% des AVCs ischémiques observés étaient associés à un arrêt de traitement antithrombotique dans les 60 derniers jours (152). Une autre étude effectuée en France a montré que 4,5% des AVCs ischémiques observés étaient associés à une interruption récente d'un traitement antiplaquettaire (153). Plus récemment, une étude danoise portant sur 4670 patients victimes d'un AVC ischémique et déterminant l'exposition aux médicaments comme dépendante du temps a comparé les utilisateurs courants d'antiplaquettaires ou de statines aux patients ayant interrompu leur traitement depuis plus de 150 jours. Ces derniers avaient un risque de décès plus élevé dans les quatre années et demie suivant leur premier AVC (HR = 1,8; IC 95% : 1,4-2,3) que les patients n'ayant jamais arrêté (154). Cette même étude a également établi que l'interruption de statines était associée à une augmentation du risque de décès (HR = 2,1 ; IC 95% 1,7-2,6) (154). Les auteurs mentionnent que l'augmentation élevée du risque de décès, associée dans cette étude à l'interruption de traitement, pourrait s'expliquer par la dégradation de l'état de santé des patients (154). En effet, les patients dont l'état de santé s'aggrave et qui entrent en soins palliatifs interrompent généralement leurs traitements. Ceci constituerait un biais protopathique puisque le risque de décès serait associé, à tort, à l'interruption de traitement et non pas à l'état de santé des patients qui se dégrade (voir Section 2.6).

Une étude de Hillen et al. a étudié l'impact, suite à un AVC, de la prise d'antithrombotiques et d'antihypertenseurs sur le risque de récurrence d'AVC. Dans cette étude, l'exposition aux médicaments était définie de façon ponctuelle trois mois après l'AVC initial. La prise d'antithrombotique et/ou d'antihypertenseurs à trois mois n'a pas semblé être associée à une diminution du risque de récurrence d'AVC dans les trois années suivant le premier AVC (145). Ces résultats qui semblent être en contradiction avec les bénéfices rapportés dans les différents essais randomisés et contrôlés sont à interpréter avec précaution puisque l'exposition était ici définie de façon transversale trois mois après l'AVC initial. De plus, l'étude comportait une taille d'échantillon relativement faible (N=457) et les auteurs n'ont pas considérés les décès ayant lieu dans les trois premiers mois suivant l'AVC dans leurs analyses de survie (145).

Plus récemment, une étude de cohorte se concentrant sur des patients âgés de 65 ans et plus et comptabilisant 77 468 sujets victimes d'un AVC ischémique a étudié l'impact de la prise de statines sur différents événements cliniques (155). Dans cette étude, les patients inclus n'avaient pas de contre-indications connues pour recevoir un traitement hypolipémiant. La prise de statines à la sortie de l'hôpital a semblé être associée à une diminution de 9% du risque d'événements cardiaques majeurs, définis comme un décès ou une réadmission à l'hôpital d'origine cardiovasculaire (HR = 0,91 ; IC 95% : 0,87-0,94) ainsi qu'à une diminution de la mortalité toutes causes de 16% (HR = 0,84 ; IC 95% : 0,80-0,88) et à une baisse du risque de réadmission toutes causes à l'hôpital de 7% (HR = 0,93 ; IC 95% : 0,90-0,96) (155). Cependant, ces résultats sont de nouveau à interpréter avec précaution puisque les auteurs ont choisi une approche analytique en intention de traiter ne permettant pas de prendre en considération les changements d'exposition au cours du temps. Les auteurs eux-

mêmes mentionnent dans les limites de leur étude que les effets bénéfiques observés auraient pu être plus importants si l'exposition aux statines avait été disponible tout au long du suivi (155). Également, cette étude ne considère pas les autres stratégies de traitement qui peuvent être utilisées en prévention secondaire de l'AVC (antithrombotiques et/ou antihypertenseurs). En se concentrant sur une seule classe pharmacologique, cela ne permet pas d'établir un portrait complet des multiples possibilités de traitement qui peuvent être offertes aux patients suite à un AVC. De plus, ceci ne permet pas de prendre en considération le potentiel effet additif des différentes thérapies lorsque prises de façon combinée. En effet, une revue systématique a montré que l'introduction de cinq stratégies combinées de prévention secondaire de l'AVC (diète alimentaire, exercice physique, prise d'AAS, prise de statine et prise d'antihypertenseur) pouvait induire une réduction du risque de récurrence d'événements vasculaires de 80% (156).

Finalement, plusieurs études se sont concentrées sur la sous-population de patients atteints de FA et d'un AVC ischémique. Tel que mentionné précédemment, selon les guides de pratiques cliniques, les patients victimes d'un AVC ischémique qui souffrent également de fibrillation auriculaire devraient recevoir un traitement anticoagulant en prévention secondaire (9). La première étude a été effectuée à partir du registre danois (couvrant > 75% de la population) et incluait 1909 patients. Les auteurs ont rapporté que les patients ne prenant pas d'anticoagulant avaient un risque plus élevé de décès que les patients qui recevaient un anticoagulant en prévention secondaire (HR = 1,91 ; IC 95% : 1,44-2,52) (28). Plus récemment, une autre étude qui portait également sur un sous-groupe de patients atteints de FA et d'un AVC ischémique a été publiée. Les auteurs ont comparé les sujets ayant une prescription ou non de warfarine à la sortie de l'hôpital suite à un AVC. Après

deux ans de suivi, les patients qui recevaient de la warfarine avait un risque de décès moins élevé que les patients qui ne recevaient pas de prescription pour de la warfarine (HR = 0,72 ; IC 95% : 0,63-0,84). Également, le risque de réadmission pour AVC ischémique était, quant à lui, diminué de 37% (HR = 0,63 ; IC 95% 0,48-0,83) chez les patients recevant de la warfarine (29). Cependant, dans cette étude les auteurs ont utilisé une approche en intention de traiter pour mesurer l'exposition à la warfarine ; celle-ci a donc été définie seulement au congé de l'hôpital et non de façon dépendante du temps. Cette approche ne permet pas de prendre en considération les potentiels changements et interruptions de traitement qui ont pu avoir lieu durant le suivi (29).

## **2.6 Revue méthodologique des études observationnelles**

La validité interne des études observationnelles peut être compromise par différents types de biais dont le biais d'information, de sélection ou de confusion.

*Le biais d'information* résulte d'une erreur de classification de l'exposition et/ou des événements étudiés. Dans les études pharmacoépidémiologiques faites à partir de bases de données administratives, les risques de biais d'information sont d'autant plus grands ; ceci étant dû à l'imprécision des données et des mesures présentes dans ces banques de données. Par exemple, l'absence d'information sur les médicaments non prescrits, dont l'AAS, pourrait induire une erreur dans la détermination de l'exposition. Également, l'inexactitude associée aux codes diagnostics présents dans les banques de données de remboursement de soins médicaux peut causer une erreur de mesure et de détection des événements d'intérêt.

*Le biais de sélection* survient, quant à lui, lors du choix des patients inclus ou suivis dans l'étude.

Un type de biais de sélection particulier est le « *Survivor treatment selection bias* », celui-ci fait référence au fait que, dans les études observationnelles, un patient survivant plus longtemps voit sa probabilité de recevoir un traitement augmenter. Ce type de biais peut entraîner une surestimation de l'effet protecteur des médicaments sur les événements cliniques étudiés (157-159). Le biais de temps immortel est un sous-type particulier de biais de sélection. Celui-ci intervient lorsque, pour une certaine période de temps, l'événement étudié ne peut avoir lieu. Par exemple, il peut être introduit lorsqu'il existe un délai entre l'inclusion des patients dans une cohorte et le début de l'exposition à une intervention ou un traitement. Ce délai est appelé période de temps immortel puisque, pour être considéré comme exposé, le patient ne doit pas être victime de l'événement d'intérêt et survivre jusqu'à recevoir sa première prescription (160).

Un autre type de biais de sélection qui peut être intégré dans les études observationnelles est le biais de causalité inversée, également appelé biais protopathique. Celui-ci peut intervenir lorsque le statut d'exposition est influencé par la survenue imminente d'un événement. Il est alors incorrect d'attribuer l'événement observé au traitement alors que celui-ci a été influencé par les premiers symptômes de cet événement. Par exemple, chez des patients dont l'état de santé s'aggrave, l'entrée en soins palliatifs avant le décès peut induire un retrait de traitement. Dans ce cas il serait alors incorrect d'attribuer le décès à l'interruption du traitement (157).

*Le biais de confusion* peut, quant à lui, se manifester de diverses façons. Plus généralement, celui-ci est causé par l'intervention d'un troisième facteur associé à la fois à l'exposition et à l'événement étudié. Ce type de biais est plus à même d'être observé dans des études observationnelles plutôt que dans les essais cliniques. En effet, dans les essais cliniques, la répartition aléatoire des patients entre les différents groupes de traitements rend les sujets comparables ; la seule différence notable est la prise ou non d'un certain médicament. Dans les études observationnelles, l'absence de randomisation peut rendre les patients appartenant à différents groupes de traitements difficilement comparables en termes de caractéristiques. Également, lorsque les études pharmacoépidémiologiques sont effectuées à partir de banques de données administratives, celles-ci ne contenant généralement pas d'informations cliniques, ce manque d'information peut induire un biais de confusion dans les associations étudiées. Par exemple, l'absence d'information concernant la sévérité de la maladie peut induire un type de biais de confusion particulier appelé « *Confounding by severity* » notamment lorsque l'on étudie la mortalité des patients suite à une certaine affection. La progression de la maladie au cours du temps peut également induire de la confusion dans les résultats (157, 159).

Plusieurs méthodes d'analyses permettent de contrôler la présence de biais de confusion telles que : la stratification des patients, l'appariement ou encore l'utilisation de modèles statistiques permettant d'ajuster pour plusieurs facteurs potentiellement confondants. Des méthodes plus complexes sont également disponibles afin de rendre les sujets plus comparables notamment l'emploi de scores de propension classiques ou à haute dimension ; ceci permet de mimer la randomisation des patients dans les études observationnelles (161, 162).

## 2.7 Justification

Pour résumer la recension des écrits, l'AVC ischémique étant la deuxième cause de décès au monde (troisième au Canada) et le risque de récurrence étant élevé, il s'agit là d'un réel problème de santé publique. Plusieurs options thérapeutiques existent pour la prévention secondaire de l'AVC. Par conséquent, l'étude de leur utilisation et de leur efficacité réelle apparaît comme une priorité (4, 5, 58, 59).

Plusieurs études ont en effet observé une proportion importante de patients qui ne recevaient aucun traitement en prévention secondaire (ni antiplaquettaires, ni anticoagulants) ; cette proportion variait de 19 à 52% selon les études et les populations étudiées (28, 145-147, 149). Ces données peuvent toutefois comporter un biais d'information menant à une surestimation de la proportion de non-traités puisque la plupart des études n'ont pas considérés les traitements pris avant l'hospitalisation pour AVC, lesquels pourraient comporter des antihypertenseurs ou statines, également utilisés pour le traitement, en prévention primaire et secondaire, des facteurs de risque. À notre connaissance, les profils de traitements en prévention secondaire, incluant le traitement des facteurs de risque ainsi que l'absence de traitement, n'a pas été documentée dans la population au Québec.

Les essais cliniques recensés dans la littérature et portant sur l'efficacité des médicaments pris en prévention secondaire de l'AVC ont observé des effets bénéfiques variant entre 14



et 39% sur la réduction du risque, selon les populations et les événements cliniques étudiés (11, 24, 137, 139). De plus, au vu du nombre élevé de stratégies thérapeutiques disponibles suite à un AVC, les recommandations et les guides de pratique clinique, essentiellement basés sur les résultats des essais cliniques, sont nombreux et souvent mis à jour (9, 140, 141, 143). Cependant, leurs effets en vie réelle demeurent peu documentés car les études publiées ont porté, d'une part sur des sous-populations spécifiques (ex. : fibrillation auriculaire, personnes âgées) et d'autre part sur un nombre limité de traitements. Par ailleurs, la majorité des études ont privilégié une approche en intention de traiter basée sur le premier traitement prescrit à la sortie de l'hôpital pour définir l'exposition aux médicaments, et n'ont pas considéré les potentiels changements de traitements qui sont fréquents à court terme suite à un AVC (28-32, 144).

Ainsi, c'est dans cette optique qu'il s'avère essentiel de mieux caractériser, au niveau populationnel, les profils de traitements reçus par les patients victimes d'un AVC ischémique ainsi que d'évaluer leur impact, en vie réelle, sur des événements cliniques d'intérêt.

## **Chapitre 3 : Question de recherche et objectifs**

### **3.1 Question de recherche**

Quels sont les traitements prescrits en vie réelle au Québec chez les patients victimes d'un premier AVC de même que leur efficacité réelle sur le risque de décès et de récurrence ?

## **3.2 Objectifs principaux et spécifiques**

### **3.2.1 Objectif principal**

Cette étude avait pour objectif principal de décrire les profils de traitements reçus par les patients à la sortie de l'hôpital pour AVC incident au Québec, ainsi que d'évaluer leurs effets sur le risque de décès ou de récurrence.

### **3.2.2 Objectifs spécifiques**

1. Développer une méthode, à partir de données médico-administratives, pour définir les profils de traitement suite au congé de l'hôpital pour un AVC incident, en prenant en compte les intensifications et les changements de produits liés à la stabilisation du traitement ;
2. Déterminer les profils de traitements (produits, doses prescrites et changements de traitement) observés en vie réelle à court terme (0-30 jours) et à long terme (31-365 jours) après le congé de l'hôpital ;

3. Identifier les facteurs associés à la prescription de traitements à court terme (0-30 jours après le congé de l'hôpital), dont le profil socio-démographique, les facteurs de risque d'AVC et autres antécédents médicaux des patients ;
4. Évaluer l'association entre les différents profils de traitements observés et le risque de décès ou de récurrence à long terme (31-365 jours suivant le congé de l'hôpital).

## **Chapitre 4 : Méthodologie**

### **4.1 Schéma de l'étude**

Une étude observationnelle de cohorte rétrospective a été effectuée chez les membres du régime public d'assurance médicaments du Québec âgés de 18 ans et plus ayant été hospitalisés pour un AVC incident.

### **4.2 Sources de données**

Les données provenaient des banques de données médico-administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

Au Québec, le régime public de soins de santé est universel et par conséquent, couvre tous les résidents de la province peu importe leur âge ou leur statut socio-économique. Sont prises en charge les visites médicales, procédures ou interventions en cliniques

ambulatoires, aux urgences et à l'hôpital. Le régime public d'assurance médicaments du Québec, quant à lui, n'est pas universel : il couvre plus de 95% des personnes âgées de 65 ans et plus, l'ensemble des prestataires de la sécurité et du revenu (et leurs dépendants), ainsi que les personnes de moins de 65 ans (et leurs dépendants) non couvertes par un régime privé. Ceci représente environ 3,5 millions des 8 millions de résidents au Québec. Dans le cadre de ces programmes, chacun des soins médicaux rendus ainsi que les médicaments délivrés sont renseignés dans des banques de données administratives régies par la RAMQ.

Plus spécifiquement, trois banques de données RAMQ ont été utilisées pour cette étude :

1. Banque de données des bénéficiaires ;
2. Banque de données d'ordonnances (couvre uniquement les médicaments inclus dans la liste des médicaments remboursés, pour les ordonnances délivrées en pharmacies de ville ; les médicaments en vente libre, distribués à l'hôpital ou dans les Centres Hospitaliers de Soins de Longues Durées (CHSLD) ne sont pas inclus dans la banque de données d'ordonnance) ;
3. Banque de données de services médicaux, incluant visites médicales, tests de laboratoire, et procédures facturées à l'acte reçues en soins ambulatoires, hôpital, institution (soins de longue durée) et urgences. Pour chaque soin, le diagnostic est renseigné selon la 9<sup>ème</sup> édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-9).

Le contenu de chaque base est détaillé ci-dessous.

### *Banque de données des bénéficiaires*

Cette banque de données renseigne les données socio-démographiques (âge et sexe) des membres du régime. Alors que la date de naissance est recueillie par la RAMQ, elle n'est pas d'emblée fournie aux chercheurs en l'absence d'un accord de la Commission d'accès à l'information (CAI). Par conséquent, pour ce projet, l'âge était disponible en tranches d'âge (18-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85+). De plus, cette banque recueille également les dates d'inclusion et de sortie du programme d'assurance médicament, si applicable. La banque renseigne également l'adresse du patient. Cependant, pour des raisons de confidentialité, elle n'est pas fournie aux chercheurs. La RAMQ convertit le code postal en 18 régions de centres locaux de services communautaires (CLSC). À partir d'une cartographie, il est possible de catégoriser les régions CLSC en trois types de régions : urbain, semi-urbain, rural.

### *Banque de données d'ordonnances*

Pour chaque médicament délivré, les données suivantes sont recueillies : date de délivrance, nom du médicament (classe de médicament suivant *l'American Hospital Formulary Service* (AHFS), dénomination commune, produit (suivant le code *Drug Information Number*, DIN), nombre d'unités, dose par unité, durée prescrite. Ces trois dernières données servent à calculer la dose quotidienne prescrite :  $(\text{dose/unité} \times \text{nombre d'unités}) / \text{durée}$ . Le coût du médicament est également renseigné.

### *Banque de données de services médicaux*

Pour chaque service rendu et faisant l'objet d'une facturation à l'acte, les données suivantes sont recueillies : date du service, nature du service, spécialité du médecin, lieu du service, diagnostic tel que spécifié par le médecin (codé selon la classification internationale des maladies, CIM), coût.

L'information recueillie dans chacune de ces banques peut être croisée à partir du numéro d'assurance maladie (NAM) qui est unique pour chaque patient et qui demeure inchangé dans le temps.

Ces banques de données ont fait l'objet de nombreuses études pharmacoépidémiologiques depuis les deux dernières décennies. Il existe également une banque de données d'hospitalisation (MED ECHO) dans laquelle sont renseignées toutes les admissions dans la grande majorité des hôpitaux du Québec, incluant le diagnostic principal et secondaire. Toutefois, cette banque de données n'était pas disponible pour ce projet.

### **4.3 Population cible**

La population cible était celle des personnes adultes (18 ans et plus) ayant été hospitalisées pour un AVC ischémique incident et qui sont retournées dans la communauté après leur hospitalisation.

## **4.4 Population source**

La population source représentait tous les résidents du Québec couverts par le régime d'assurance-médicament de la RAMQ et ayant été hospitalisés pour un AVC de type ischémique. Parmi ces patients, seuls les cas incidents d'AVC ont été considérés, les cas prévalents n'ont pas été inclus.

## **4.5 Population à l'étude**

### **4.5.1 Définition de la cohorte**

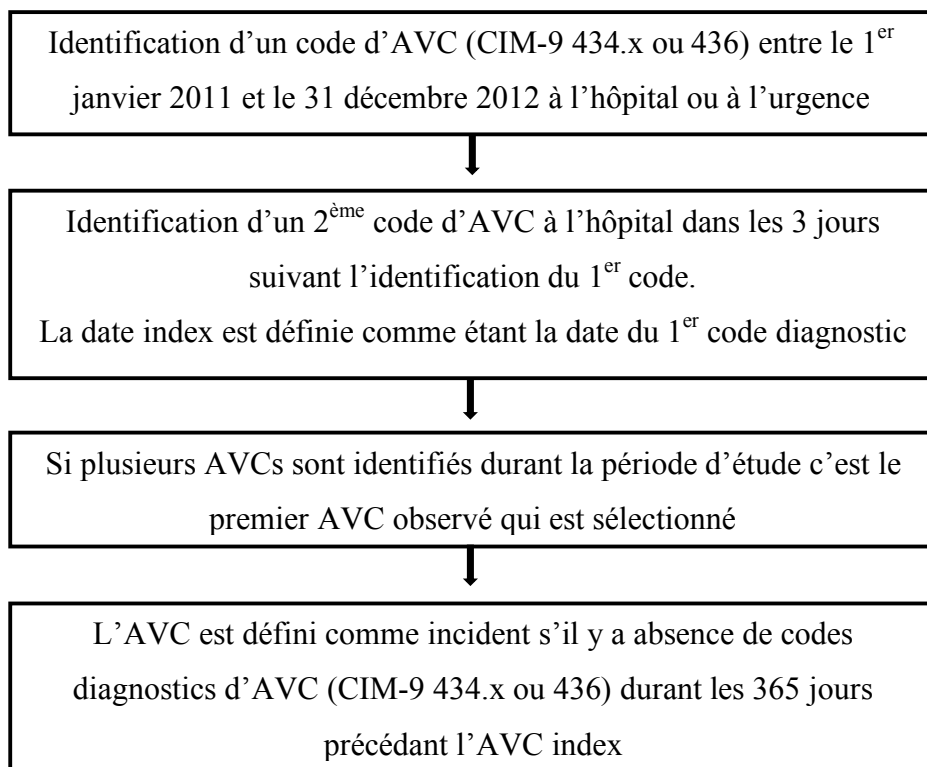
Les cas incidents d'AVC ont été identifiés dans la banque de données de services médicaux à partir de l'algorithme suivant (résumé en Figure 2 ci-dessous) : présence d'un service médical avec un code diagnostic d'AVC (CIM-9 434.x ou 436 respectivement « occlusion des artères cérébrales » et « maladie cérébrovasculaire aigüe mais mal définie ») entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2012 pour un service médical prodigué à l'hôpital ou à l'urgence (codes hôpital : 0X0, 0X2, 0X3, 0X6, 0X8, 4X6 ; code urgence : 0X7). Selon la littérature, l'utilisation de ces deux codes diagnostics permettraient d'identifier 98% des patients victimes d'un AVC ischémique (163).

Pour éviter d'inclure des patients pour qui l'AVC était suspecté mais non confirmé par la suite, ou des patients nécessitant un suivi pour un AVC préexistant, au moins un deuxième

service médical avec diagnostic d'AVC devait avoir été prodigué à l'hôpital dans les 3 jours suivant le diagnostic initial. Seuls les cas incidents d'AVC ischémique étaient considérés ; pour cela il devait y avoir absence de code diagnostic pour un AVC ischémique dans les 12 mois précédant l'épisode d'AVC détecté à partir de l'algorithme. Si durant la période d'étude (1<sup>er</sup> janvier 2011 – 31 décembre 2012), plusieurs AVCs étaient identifiés pour un même patient, c'est le premier AVC qui a été retenu comme étant l'AVC index afin de maximiser le nombre de cas incidents.

La date d'entrée des cas incidents dans la cohorte, définie comme étant la date index, était donc la date du premier service médical comportant un code diagnostic d'AVC ischémique à l'hôpital ou à l'urgence.

Figure 2. Schéma de l'algorithme de détection d'un accident vasculaire cérébral ischémique incident





## 4.5.2 Critères d'admissibilité

### *Critères d'inclusion*

Les patients devaient rencontrer les critères suivants afin d'être inclus dans la cohorte :

- Être âgés de 18 ans et plus au moment du diagnostic de l'AVC ischémique (date index) ;
- Être couverts par la RAMQ (services médicaux et médicaments) au moins 12 mois avant la date d'entrée dans la cohorte afin d'avoir un an d'historique médical et vérifier qu'il s'agissait bien d'un AVC incident ;
- Être couverts par la RAMQ (services médicaux et médicaments) pendant les 12 mois après l'entrée dans la cohorte afin d'avoir un suivi minimum de 12 mois (sauf pour les patients décédés en cours de suivi) ;
- Avoir survécu à l'hospitalisation de l'AVC index et au moins 30 jours après la sortie de l'hôpital afin de minimiser la possibilité d'un biais de temps immortel lors de la détermination des profils de traitements à court terme (ce biais est détaillé à la section 2.6). De plus, la majorité des décès ayant lieu dans le premier mois suivant la sortie de l'hôpital pour AVC est considérée comme étant directement reliée à l'AVC index et non due à une récurrence (56).

### *Critères d'exclusion*

Les patients ayant les caractéristiques suivantes n'étaient pas admissibles à l'étude :

- Les patients ayant eu un AVC non hospitalisé (en raison de la nature des banques de données, il n'aurait pas été possible de déterminer s'il s'agissait d'une visite de suivi pour un ancien AVC) ;
- Les patients décédés durant leur hospitalisation ; l'objectif de ce projet étant d'étudier les traitements pris par les patients en ambulatoire à la sortie de l'hôpital suite à un AVC ischémique ;
- Les patients institutionnalisés à la sortie de l'hôpital, car les médicaments délivrés en institutions de soins de longue durée ne sont pas renseignés dans les banques de données administratives de la RAMQ ;
- Les femmes enceintes (identifiées par la présence des codes CIM-9 630 à 679) car la grossesse pourrait être un modificateur d'effet et il faudrait considérer cette sous-population à part. Comme ceci ne faisait pas partie des objectifs de l'étude, il était préférable de l'exclure (74, 164).

### **4.5.3 Date d'entrée dans la cohorte**

La période de sélection des patients dans la cohorte s'étendait du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2012. La date d'entrée dans la cohorte, ou date index, était définie par le premier code diagnostic d'AVC ischémique incident observé à l'hôpital ou à l'urgence (selon l'algorithme décrit à la Figure 2, section 4.5.1).

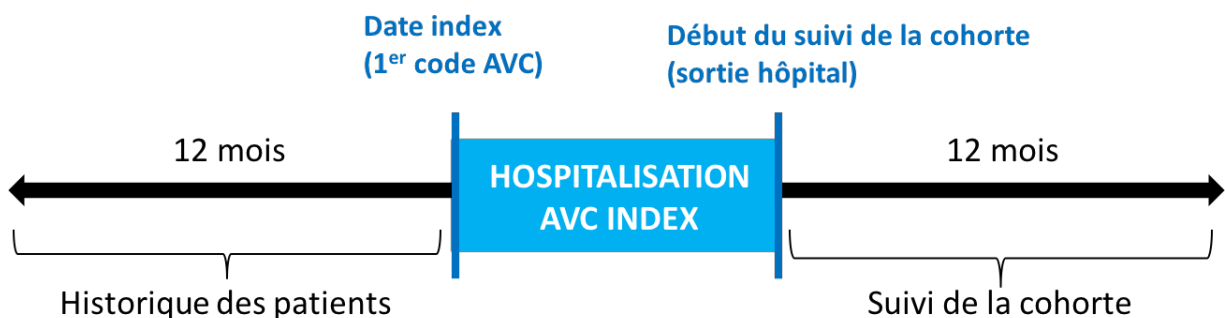
#### 4.5.4 Suivi de la cohorte

Les données RAMQ obtenues dans le cadre de ce projet couvraient une période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2013. Le suivi des patients inclus dans la cohorte débutait à la date du congé de l'hôpital et est illustré à la Figure 3. Comme cette étude a été réalisée à partir de données de remboursement, la date de sortie de l'hôpital était ainsi définie comme étant la date de la dernière facturation renseignée dans la banque de données RAMQ pour un service médical rendu à l'hôpital (tout code diagnostic confondu).

Les patients étaient suivis jusqu'au premier des événements suivants :

- Fin du suivi de 12 mois suivant la date de sortie de l'hôpital ;
- Décès toutes causes ;
- Récurrence d'AVC ;
- Hospitalisation (autre cause que AVC) ou institutionnalisation de plus de 10 jours.

Figure 3. Schéma de la période d'étude



## **4.6 Définition des groupes d'exposition**

### **4.6.1 Groupes de traitements définis a priori**

Les médicaments prescrits en prévention secondaire de l'AVC ischémique considérés dans cette étude ont été identifiés à partir de la banque de données d'ordonnances de la RAMQ. Les codes de dénomination commune et la classification de l'AHFS présents dans la banque des services pharmaceutiques de la RAMQ ont été utilisés:

- Acide acétylsalicylique (AAS) : AHFS 00143
- Clopidogrel : AHFS 46486 ou 47307
- Dipyridamole : AHFS 03094
- AAS/Dipyridamole : AHFS 46077 ou 47365
- Ticlopidine : AHFS 45617 ou 47402
- Anticoagulants : AHFS 201204
- Antihypertenseurs et diurétiques : AHFS commençant par 2408, 2432 ou 4028
- HMG-COA réductases (statines) : AHFS 240608
- Cardiotoniques et anti-arythmiques : AHFS commençant par 2404

Au vu du nombre très élevé de combinaisons de traitements observées suite à un AVC, des groupes de traitements ont été définis a priori à partir des recommandations canadiennes et en consultation avec un médecin ayant une vaste expertise dans le traitement de l'AVC (Dr. Agnès Le Louet). Les groupes ont été définis comme suit:

- 1) Anticoagulant(s) ;
- 2) Antiplaquettaire en monothérapie ;
- 3) Antiplaquettaires en bithérapie, trithérapie et plus ;
- 4) Combinaison d'anticoagulant(s) et d'antiplaquettaire(s) ;
- 5) Autres traitements cardiovasculaires (antihypertenseurs et/ou statines et/ou cardiotoniques et/ou anti-arythmiques) ;
- 6) Aucun traitement délivré.

Dans le cadre de l'AVC ischémique, les traitements d'intérêt agissant directement sur la fluidité sanguine sont les agents antithrombotiques qui incluent les antiplaquettaires et les anticoagulants. Les patients se retrouvant dans les quatre groupes de traitements antithrombotique(s) suivants : « Anticoagulant(s) », « Antiplaquettaire en monothérapie », « Antiplaquettaires en bithérapie, trithérapie et plus » et « Combinaison d'anticoagulant(s) et d'antiplaquettaire(s) » pouvaient également prendre des traitements de la catégorie « Autres traitements cardiovasculaires » (antihypertenseurs et/ou statines et/ou cardiotoniques et/ou anti-arythmiques) en concomitance.

Par exemple, un patient A ayant reçu une prescription pour un anticoagulant et un antihypertenseur se retrouve dans le groupe « Anticoagulant(s) ». À l'inverse, un patient B ayant seulement reçu une prescription pour un antihypertenseur se retrouve dans le groupe « Autres traitements cardiovasculaires ».

L'absence de traitement délivré correspond à l'absence de délivrances pour un des médicaments d'intérêt dans la banque de données RAMQ. Cette banque de données ne renseignant que les médicaments d'ordonnance, il n'est pas exclu que certains patients

puissent avoir acquis un médicament en vente libre, tel que l'AAS, qui n'apparaît donc pas dans les données RAMQ.

#### **4.6.2 Méthodes de mesure de l'exposition**

##### *Méthode de mesure de l'exposition à court terme (0-30 jours suivant la sortie de l'hôpital)*

Une méthode a été développée afin de déterminer les profils de traitements à court terme (0-30 jours post sortie de l'hôpital pour AVC) au congé de l'hôpital. Cette méthode prend en compte le délai pour les patients à aller chercher leurs ordonnances à la pharmacie suite au congé de l'hôpital, de même que le temps de se stabiliser sur un certain traitement. Tel que mentionné par l'expert clinicien, le mois suivant l'hospitalisation correspond à une période où surviennent de nombreux changements thérapeutiques dans le but de stabiliser le patient. En effet, suite à un AVC ischémique plusieurs options thérapeutiques peuvent être offertes aux patients par les professionnels de la santé qui doivent faire un choix entre différents antiplaquettaires et/ou anticoagulants tout en considérant les caractéristiques et les facteurs de risque des patients. Une certaine période de temps est donc nécessaire afin de trouver le traitement qui semble le plus adéquat pour chaque patient.

Pour cela, en pratique réelle, la période de 30 jours suivant le congé de l'hôpital pour AVC est une période où il est fréquent d'observer des changements de traitement. Cette période, appelée court terme, doit donc être étudiée de façon spécifique. En effet, le premier produit prescrit après la sortie de l'hôpital n'est pas nécessairement celui qui caractérise le

traitement ; afin de prendre en compte le processus de stabilisation du patient au traitement, il est nécessaire d'utiliser une fenêtre de 30 jours.

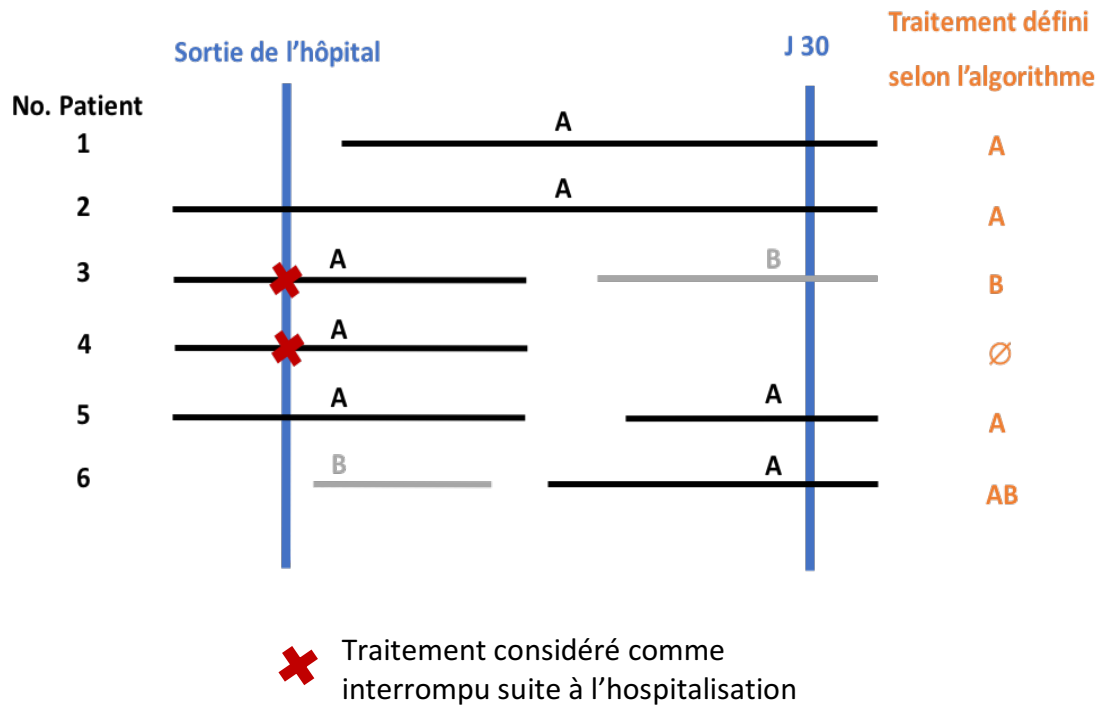
Durant cette période de 30 jours suivant la sortie de l'hôpital, un patient est considéré comme traité s'il :

- Reçoit une nouvelle ordonnance pour un médicament dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital ou ;
- Renouvelle une ordonnance antérieure à l'hospitalisation dans cette période de 30 jours ou ;
- Renouvelle une ordonnance antérieure dans une fenêtre représentant 50% de la durée de la prescription précédente.

Un patient est considéré comme ne recevant aucun traitement délivré à court terme s'il ne rencontre aucun des critères précédemment présentés.

Les règles de décision de cet algorithme sont illustrées sous forme d'exemple dans la figure ci-dessous (Figure 4).

Figure 4. Schéma illustrant l'algorithme de définition des profils de traitements observés à court (0-30 jours) suivant la sortie de l'hôpital



D'après le schéma ci-dessus (Figure 4) on peut observer les cas de figure suivants :

- Patient numéro 1 : Le patient 1 obtient une nouvelle prescription pour le traitement A dans la période de 30 jours suivant la sortie de l'hôpital. Ce patient est donc considéré comme traité avec le traitement A à court terme.
- Patient numéro 2 : Le patient 2 obtient une prescription pour un traitement A qui date d'avant son hospitalisation pour l'AVC index et qui se poursuit durant toute la période de court terme et même au-delà. Ce patient est donc considéré comme traité avec le traitement A.
- Patient numéro 3 : Le patient 3 recevait une ordonnance pour un traitement A avant son hospitalisation mais ne la renouvelle pas dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital. Cependant, ce même patient reçoit une nouvelle prescription pour un traitement B dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital ; ce patient est donc



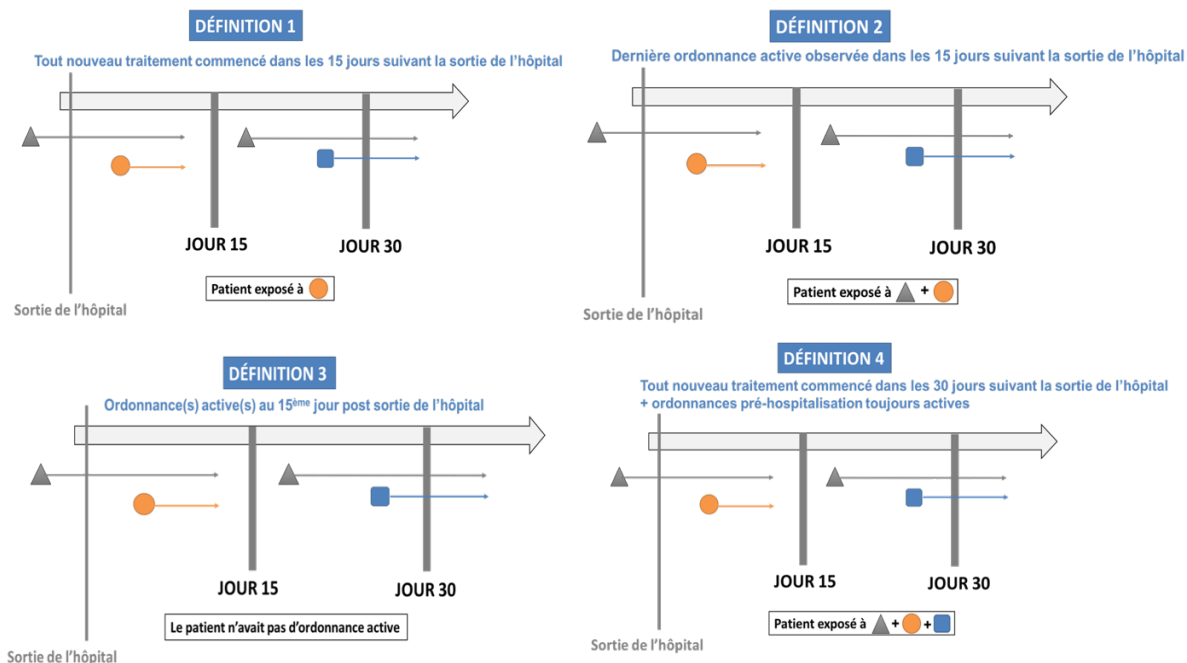
considéré comme traité avec le traitement B à court terme. Le traitement A est, quant à lui, considéré comme étant interrompu suite à l'hospitalisation.

- Patient numéro 4 : Le patient 4 ne renouvelle pas son ordonnance de traitement A qui était antérieure à son hospitalisation et ne reçoit aucune nouvelle ordonnance dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital. Ce patient est donc considéré comme appartenant au groupe « aucun traitement délivré » à court terme.
- Patient numéro 5 : Le patient 5 recevait une prescription antérieure à son hospitalisation pour un traitement A. Celui-ci renouvelle son ordonnance de traitement A dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital. Ce patient est donc considéré comme traité avec le traitement A à court terme.
- Patient numéro 6 : Le patient 6 reçoit une nouvelle ordonnance pour un traitement A et pour un traitement B durant les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital. Ce patient est donc considéré comme traité avec le traitement A et B à court terme.

#### *Autres méthodes de mesure de l'exposition à court terme (0-30 jours suivant la sortie de l'hôpital)*

Le premier objectif spécifique de ce mémoire était de développer une méthode, à partir de données médico-administratives, pour définir les profils de traitement suite au congé de l'hôpital pour un AVC incident. Afin d'y répondre, trois autres méthodes de mesure de l'exposition avaient également été considérées mais n'ont pas été retenues pour les raisons évoquées ci-dessous.

Figure 5. Schéma illustrant les quatre méthodes de mesure de l'exposition à court terme (0-30 jours suivant la sortie de l'hôpital) développées dans ce projet



Une première méthode (Définition 1, Figure 5) avait été définie comme étant une combinaison de tous les produits délivrés dans une période de 15 jours suivant la sortie de l'hôpital. L'une des limites de cette méthode était que les patients ne semblaient pas disposer de suffisamment de temps pour aller récupérer leurs ordonnances à la pharmacie. En effet, moins des trois quarts des patients (n= 4134 ; 74,0%) étaient allés chercher leurs ordonnances à la pharmacie dans les 15 premiers jours suivant la sortie de l'hôpital. De nombreux patients (n= 448 ; 8,0%) allaient chercher leurs médicaments pour la première fois à la pharmacie entre le 15<sup>ème</sup> et le 30<sup>ème</sup> jour suivant la sortie de l'hôpital. Par conséquent, il y avait une surestimation importante du nombre de patients dits « non-traités » ; c'est à dire de patients appartenant au groupe « aucun traitement délivré ». Également, cette méthode ne considérant que les nouvelles prescriptions de traitements observées dans les 15 jours suivant la sortie de l'hôpital, un patient, pour être considéré comme traité, devait survivre afin de récupérer son ordonnance. Ainsi, cette méthode de mesure de l'exposition comportait un biais de temps immortel (décrit à la Section 2.6).

La deuxième méthode (Définition 2, Figure 5) a également été définie dans les 15 jours suivant la sortie de l'hôpital et prenait en considération la stabilisation des patients sur un certain médicament. En effet, le traitement considéré est celui qui apparaissait après un changement de médicament (défini comme pouvant être une substitution totale ou partielle de médicament, une intensification, une diminution ou encore une interruption de traitement). La principale limite de cette méthode repose sur l'introduction potentielle d'un biais du temps immortel (voir Section 2.6). En effet, les patients doivent survivre plus longtemps afin d'avoir l'opportunité d'avoir un changement de traitement.

Finalement, selon la troisième méthode (Définition 3, Figure 5), l'exposition était définie de façon transversale ; seul le traitement pris au 15<sup>ème</sup> jour (i.e., ordonnances actives) était considéré. La limite de cette méthode est qu'elle ne considère que les patients ayant survécu au moins 15 jours après le congé de l'hôpital ce qui introduit un biais de sélection, nommé biais de survie sélective. Ce biais fait référence au fait que seuls les patients les plus « robustes », capables de survivre au moins 15 jours après le congé de l'hôpital, pouvaient être considérés. De plus, cette méthode ne prenait pas en compte les prescriptions antérieures à l'hospitalisation ainsi que leur potentiel renouvellement.

Pour ces raisons, nous avons retenu la méthode qui prend en compte les nouvelles ordonnances délivrées dans le mois suivant le congé de l'hôpital ainsi que les traitements qui étaient présents avant l'hospitalisation pour AVC, et qui ont été renouvelés pendant cette période (Définition 4, Figure 5).

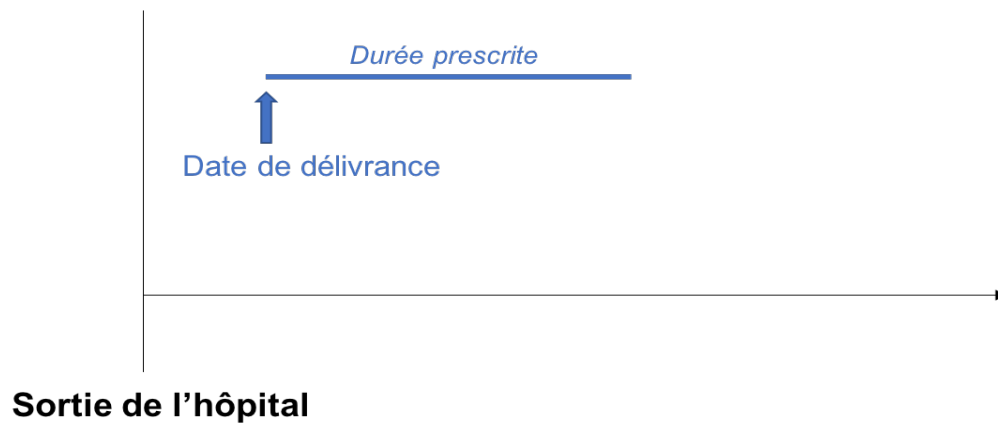
Afin de mieux caractériser ces différentes méthodes de mesure de l'exposition, nous avons évalué leur impact sur la mesure d'événements cliniques ; ces informations ont fait l'objet d'un poster exposé à l'ICPE 2017 (*International Conference on Pharmacoepidemiology & Thearpeutic Risk Management*) et présenté à l'annexe 2 de ce mémoire.

*Méthode de mesure de l'exposition à long terme (31-365 jours suivant la sortie de l'hôpital)*

Tel que décrit précédemment, l'exposition aux médicaments a été obtenue à partir de la banque de données d'ordonnances de la RAMQ et a été définie dans les 12 mois suivant la sortie de l'hôpital. Toutefois, la période de court terme, définie dans cette étude comme étant le premier mois suivant la sortie de l'hôpital, a été considérée différemment de la période de long terme (31-365 jours suivant la sortie de l'hôpital). Rappelons-le, le court terme est une période de temps qu'il est important de considérer de façon indépendante et spécifique en vue des nombreux changements de traitement qui la caractérise (voir section 4.6.2).

En revanche, l'exposition aux traitements à long terme a été définie de façon dépendante du temps de manière à refléter au mieux les traitements délivrés aux patients dans un contexte de vie réelle. Les médicaments pris par les patients étaient ainsi observés au jour le jour à partir du nombre et des durées de prescriptions renseignés dans la banque de données des ordonnances de la RAMQ. La date de délivrance des médicaments enregistrée dans la RAMQ définissait le début de la période d'exposition ; la durée de prise des traitements était ensuite déterminée par la durée prescrite de chaque ordonnance, en nombre de jours (Figure 6).

Figure 6. Détermination de l'exposition aux traitements à partir des ordonnances délivrées

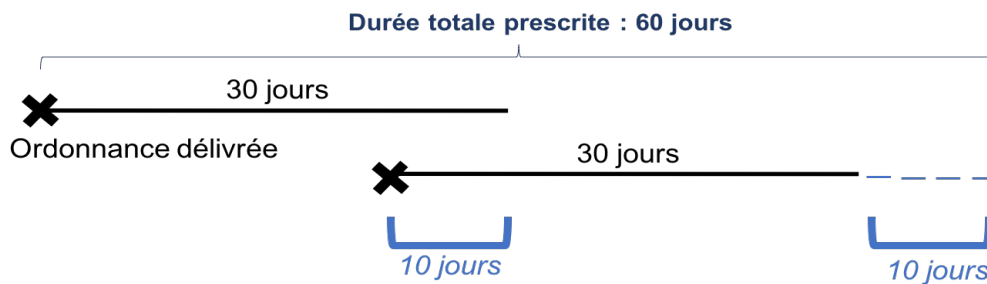


Lors des renouvellements d'ordonnances, la durée totale de prise du traitement était définie comme étant la somme de toutes les durées prescrites. En ce qui concerne les chevauchements de prescriptions, ceux-ci ont été pris en considération dans le cas où un patient allait récupérer son ordonnance en avance à la pharmacie. Par exemple, si un patient reçoit une ordonnance pour un médicament A pour une période de 30 jours et qu'il renouvelle, en avance, son ordonnance pour une nouvelle période de 30 jours la durée prescrite totale était définie comme étant la somme de toutes les durées d'ordonnance observées, soit ici 60 jours (Figure 7, scénario 1). Lors des changements de produits, les chevauchements d'ordonnances n'étaient pas considérés.

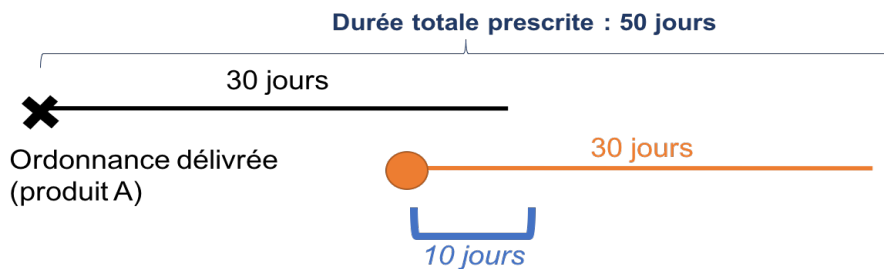
Par exemple, pour un patient qui reçoit une ordonnance de 30 jours pour un médicament A et qui reçoit, en avance de 10 jours, une nouvelle ordonnance de 30 jours pour un médicament B, on considère que le patient n'a pas terminé son médicament A avant d'initier son médicament B. La durée totale prescrite est donc, dans ce cas, de 50 jours (Figure 7, scénario 2).

Figure 7. Exemple de chevauchement d'ordonnances délivrées

### Scénario 1 : sans changement de traitements



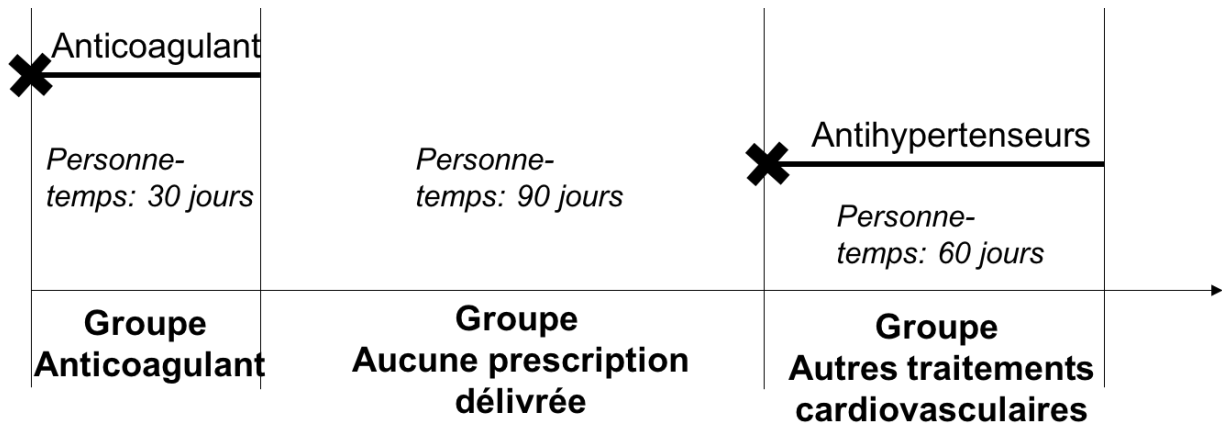
### Scénario 2 : avec changement de traitements



L'exposition aux traitements, durant la période de long terme, pouvait changer en fonction du temps entre le 31<sup>ème</sup> et le 365<sup>ème</sup> jour suivant la sortie de l'hôpital. Le nombre de changements était ainsi défini comme étant le nombre de groupes de traitements auquel un patient contribuait durant la période de long terme. Tous les types de modifications de traitements entraînant un changement de groupe de traitements étaient considérés (interruption, diminution, intensification, substitution partielle ou totale de traitement). Les patients pouvaient contribuer à un nombre de personnes-temps différents pour chacun des six groupes de traitements d'intérêt. Ceci est illustré dans la figure ci-dessous (Figure 8) avec un patient qui contribue à trois groupes de traitements différents tout au long du suivi : groupe anticoagulant (contribution de 30 jours), groupe aucun traitement délivré (contribution de 90 jours) et le groupe autres traitements cardiovasculaires (contribution de 60 jours) en fonction des ordonnances délivrées renseignées dans la RAMQ. Seuls les

changements d'un groupe de traitements à un autre étaient considérés ; les changements de doses ne constituaient pas un changement de traitement.

Figure 8. Schéma d'un exemple de profil d'exposition observé à long-terme (31-365<sup>ème</sup> post hospitalisation) à partir des dates et des durées d'ordonnances



#### 4.7 Événement d'intérêt

Dans cette étude, l'événement d'intérêt est un composite incluant décès toutes causes ou récurrence d'AVC observés dans la période de long terme (31-365 jours suivant la sortie de l'hôpital pour AVC). Le choix d'un événement clinique composite provient du fait que le risque de décès étant élevé suite à une récurrence d'AVC ; étudier ces deux événements de façon séparée aurait pu sous-estimer le nombre de récurrence d'AVC observé.



#### **4.7.1 Décès toutes causes**

Le décès n'étant pas renseigné dans les banques de données de la RAMQ, il a été déterminé à partir d'un proxy. Toute personne n'ayant reçu aucun service médical et ordonnances répertoriés dans la base de données RAMQ suite au congé de l'hôpital pour une durée d'au moins 3 mois était considérée comme décédée. La date du décès était la dernière date pour service médical ou ordonnance enregistrée dans la base de données. Ce proxy a été validé dans une étude antérieure effectuée à partir des banques de données RAMQ (165).

Cependant, pour rappel, les patients qui sont décédés durant l'hospitalisation pour AVC index ou dans les 30 premiers jours suivant le congé de l'hôpital n'ont pas été considérés dans l'étude.

#### **4.7.2 Récurrence**

La récurrence d'AVC est définie de la même façon que l'AVC index (voir section 4.5.1).

Seules les récurrences d'AVCs de nature ischémique ont été considérées et ont donc été exclus les AVCs de nature hémorragique intracrânienne ou subarachnoïdienne. Ceci s'explique par le fait que les traitements prescrits diffèrent selon l'étiologie de l'AVC. De

plus, le mécanisme vasculaire en cause lors d'une récurrence est, dans la majorité des cas, le même que celui à l'origine de l'AVC initial (166).

## **4.8 Covariables**

Toutes les covariables présentées ci-dessous ont été définies à la date index ou dans les 12 mois précédant l'entrée dans la cohorte. Leur statut était fixe, c'est à dire qu'il ne changeait pas pendant le suivi.

### **4.8.1 Caractéristiques socio-démographiques**

La banque de données des bénéficiaires de la RAMQ a été utilisée afin d'extraire les caractéristiques socio-démographiques des patients (âge, sexe, région de résidence et statut socio-économique). Également, c'est à partir de cette banque de données que la durée de couverture médicale des patients a pu être déterminée afin de vérifier que les patients étaient couverts au moins 12 mois avant et après la date d'AVC index.

Pour des raisons d'anonymat et d'accès à l'information, la RAMQ ne fournit pas l'âge exact des patients. Celui-ci est donné par intervalle de 5 ans : 18-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85. Pour nos analyses, l'âge a été re-catégorisé, afin d'être plus pertinent d'un point de vue clinique, de la façon suivante :

- 18-49 ans ;
- 50-64 ans ;
- 65-74 ans ;
- 75-84 ans ;
- 85+ ans.

Le genre (homme/femme), la région géographique de résidence (urbain, semi-urbain, rural ou inconnue), le statut socio-économique (adhérent de moins de 65 ans à l'assurance médicament ; bénéficiaire de moins de 65 ans de l'aide sociale ; membre à faible revenu du régime d'assurance de 65 ans et plus ; membre à revenu intermédiaire de 65 ans et plus du régime d'assurance ; membre à revenu élevé de 65 ans et plus du régime d'assurance) ainsi que le trimestre et l'année d'inclusion dans la cohorte (date index) ont également été renseignés.

#### **4.8.2 Facteurs de risque et comorbidités**

Les facteurs de risque d'AVC et comorbidités ont été déterminés à partir des données de remboursement (services médicaux et médicaments) renseignées dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte (date index). Les facteurs de risque suivant ont été considérés :

- Fibrillation auriculaire (CIM-9 427.3) ;
- Insuffisance cardiaque congestive (CIM-9 428.x) ;
- Démence (CIM-9 290.0 – 290.4 et 294.1 – 294.2) ;

- Dépression (CIM-9 296.2, 296.3 et 311.x et médicament antidépresseurs classe AHFS 28.16.04) ;
- Diabète (CIM-9 249.x et 250.x et hypoglycémiants oraux ou insuline classe AHFS commençant par 68.20.xx);
- Dyslipidémie (CIM-9 272.x) ;
- Épilepsie (CIM-9 345.x) ;
- Anxiété généralisée (CIM-9 293.x, 300.x et benzodiazépine classe AHFS 28.24.08) ;
- Hypertension (CIM-9 401.x – 405.x et antihypertenseurs ou diurétiques classe AHFS commençant par 24.08, 24.32 ou 40.28) ;
- Atteintes rénales (CIM-9 585.x) ;
- Maladies du foie (CIM-9 571.x) ;
- Obésité (CIM-9 278.0) ;
- Attaque ischémique transitoire (CIM-9 435.x) ;
- Cardiopathie vasculaire (CIM-9 424.x) ;
- Infarctus du myocarde (CIM-9 410.x et 412.x).

Également ont été considérés :

- Le nombre d'attaques ischémiques transitoires dans les 12 mois précédant la date index;
- Le nombre d'hospitalisations (regroupées en 0, 1, 2+) toutes causes dans les 12 mois précédant la date index ;

- Le nombre de jours d'hospitalisations toutes causes dans les 12 mois précédant la date index (moyenne, minimum, maximum et écart-type) ;
- L'index de comorbidité de Charlson calculé en fonction des diagnostics reçus par le patient dans les 12 mois précédant la date index (une description détaillée du score et de son calcul se retrouve en annexe 1) (167). Cet index de comorbidité permet de déterminer le risque de mortalité à un an des patients en fonction du nombre et de la sévérité des comorbidités dont ils souffrent. Un score de 0 représente un risque de décès à un an de 12%, un score de 1-2 représente un risque de décès à un an de 26%, un score de 3-4 représente un risque de décès à un an de 52% et un score supérieur à 5 représente un risque de décès à un an de 85% (167). À des fins d'analyses cet index de comorbidités a été catégorisé, afin d'être le plus pertinent cliniquement, de la façon suivante : 0, 1-2, 3-4 et 5+ ;
- Le nombre de jour d'hospitalisations pour l'AVC index a également été pris compte afin de servir de proxy de sévérité de l'AVC index. Le nombre de jours d'hospitalisations pour l'AVC index a été défini comme étant le nombre de jours entre la date index et la date de sortie de l'hôpital.

### **4.8.3 Doses prescrites à la sortie de l'hôpital**

Chez les patients ayant une prescription d'AAS et/ou de clopidogrel à la sortie de l'hôpital, les doses délivrées de médicament ont été comparées aux recommandations faites dans les lignes directrices canadiennes (9).

Pour l'AAS les doses étaient classées de la façon suivante :

- Faibles (<80 mg/jour) ;
- Recommandées (80-325 mg/jour) ;
- Hautes (>325 mg/jour).

Pour le clopidogrel les doses étaient classées de la façon suivante :

- Faibles (<75 mg/jour) ;
- Recommandées (75 mg/jour) ;
- Hautes (>75 mg/jour).

## **4.9 Analyses statistiques**

### **4.9.1 Profils de traitements à 30 jours et effets sur le risque de décès ou de récurrence**

L'objectif principal de ce projet de maîtrise était de décrire les profils de traitements reçus par les patients à la sortie de l'hôpital pour AVC incident au Québec, ainsi que d'évaluer leurs effets sur le risque de décès ou de récurrence. Cette première section représente les analyses effectuées dans le cadre du manuscrit, répondant à l'objectif principal, qui sera présenté au Chapitre 5 (Résultats).

La distribution à court terme (0-30 jours) des groupes de traitements définis a priori (section 4.6.1) selon la méthode de détermination des profils de traitements (section 4.6.2)

a été rapportée. Les caractéristiques socio-démographiques, les facteurs de risque et autres antécédents médicaux des patients ont été décrits selon les profils de traitements reçus à court terme. Pour cela, les caractéristiques des patients (c.à.d., groupe d'âge, genre, région géographique de résidence, statut socio-économique, index de comorbidité de Charlson, nombre d'hospitalisations toutes causes dans l'année précédant la date index, nombre d'attaques ischémiques transitoires, comorbidités listées à la section 4.8.2) ainsi que les caractéristiques de l'AVC index (trimestre et année d'admission à l'hôpital, nombre de jours d'hospitalisation pour l'AVC index) ont été comparées selon la classe de traitement prescrit à court terme (dans les 30 jours suivant l'hospitalisation). Les comparaisons entre les différents groupes de traitements ont été effectuées à l'aide d'un test de  $\chi^2$  ; le seuil de significativité choisi était de 0,05. Les profils de traitements reçus à court terme (0-30 jours) ont également été décrits selon les changements de traitements observés durant le suivi (31-365 jours). Pour cela, les proportions ainsi que le nombre moyen de changements de traitements ont été rapportés en fonction des profils de traitements reçus à court terme. Pour rappel, un changement de traitement était caractérisé comme étant un changement de groupe de traitements selon les groupes définis a priori à la section 4.6.1. Ainsi, les changements de doses n'étaient pas considérés comme un changement de traitements. Les proportions de changements de traitements observées dans les différents groupes de traitements reçus à court terme ont été comparées à l'aide d'un test de  $\chi^2$  ; le seuil de significativité choisi était de 0,05.

L'effet des profils de traitements reçus à court terme (0-30 jours) sur le risque de décès ou de récurrence observé à long terme (31-365 jours) a été évalué. Pour cela, des analyses de

survie ont été effectuées à long terme, période allant du 31<sup>ème</sup> au 365<sup>ème</sup> jour de suivi. Seuls les patients toujours en vie au 31<sup>ème</sup> jour de suivi ont été considérés puisque la période de court terme (0-30 jours) était utilisée afin de définir le groupe de traitements auquel les patients appartenaient à la sortie de l'hôpital. Deux approches, détaillées ci-dessous, ont été utilisées : 1) Courbes de survie (intention de traiter) ; 2) Modèle de risques proportionnels de Cox avec exposition fixe.

*Courbes de survie* : Des courbes de survie de Kaplan-Meier ont été modélisées afin de décrire le risque d'événement composite (décès ou récurrence) dans chacun des six groupes de traitements définis a priori. Ces analyses ont été faites en intention de traiter ; c'est-à-dire en se basant sur les traitements définis à court terme (0-30 jours) sans ajustement et sans considérer les potentiels changements et/ou interruptions de traitements pouvant avoir lieu durant le suivi. Les courbes de survie ont été comparées visuellement puis à l'aide d'un test de Log-Rank, le seuil de significativité choisi était de 0,05.

*Modèle de risque proportionnel de Cox avec exposition fixe* : Un modèle de risques proportionnels de Cox a été utilisé afin d'étudier l'association entre les différents profils de traitements à court terme (0-30 jours) et l'événement composite d'intérêt à long terme (31-365 jours), tout en ajustant pour diverses variables confondantes. Ce modèle a été effectué en utilisant une approche en intention de traiter. Ceci dans le but de déterminer si, selon le traitement pris à la sortie de l'hôpital suite à un AVC, les patients avaient une probabilité de survie différente. La catégorie de référence était les patients appartenant au groupe de traitement « Aucun traitement délivré », autrement dit des sujets ne recevant pas



d'ordonnance. Les rapports de risque (*hazard ratio*) non-ajustés et ajustés ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% ont été rapportés.

#### **4.9.2 Détermination des profils de traitements dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital et conséquences sur le risque de décès ou de récurrence**

Le premier objectif spécifique de ce mémoire était de développer une méthode, à partir de données médico-administratives, pour définir les profils de traitements dans les 30 jours suivant le congé de l'hôpital pour un AVC incident. Cet objectif, purement méthodologique, présentant les différentes règles de décision pour déterminer les profils de traitements à court terme a été décrit à la section 4.6.2. Les conséquences des quatre différentes méthodes développées dans le cadre de ce projet sur le statut d'exposition des patients à court terme suivant la sortie de l'hôpital ainsi que sur l'évaluation du risque de décès et de récurrence ont été évaluées. Pour cela, les proportions de patients traités et ne recevant aucun traitement délivré à court terme ont été rapportés en fonction des quatre différentes méthodes de mesure de l'exposition développées (voir Section 4.6.2). Le risque de décès et de récurrence obtenu avec les quatre méthodes différentes a, quant à lui, était rapporté en termes de risques absolus et de risques relatifs non ajustés.

### **4.9.3 Analyses complémentaires sur les profils de traitements et les facteurs associés**

#### *Détermination de la validité du marqueur de sévérité de l'AVC index*

Des analyses complémentaires ont été effectuées afin de déterminer la validité de la durée d'hospitalisation pour AVC index comme marqueur (proxy) de sévérité de l'AVC index. Pour cela, nous avons comparé les caractéristiques des patients ayant survécu au moins 30 jours suivant la sortie de l'hôpital (patients inclus dans la cohorte) aux patients qui décédaient à court terme (0-30 jours). Le but était de déterminer si la durée d'hospitalisation pour AVC index était associée au décès à court terme. Des tests de  $\chi^2$  ont été effectués afin de comparer les proportions entre les patients décédés et les survivants à 30 jours. Le seuil de significativité choisi était de 0,05.

#### *Détermination des profils de traitements en termes de produits, doses prescrites et changements de traitements*

Le deuxième objectif spécifique de ce projet de maîtrise était de décrire les profils de traitements en termes de produits, de doses prescrites et de changements de traitements à court terme (0-30 jours) et à long terme (31-365 jours) suivant la sortie de l'hôpital pour AVC.

Dans un premier temps, les profils de traitements observés à court terme (0-30 jours) suivant la sortie de l'hôpital ont été décrits en termes de doses prescrites (faible, faute,

recommandée). Les doses d'AAS et/ou de clopidogrel ont été évaluées chez les patients qui recevaient ces médicaments à la sortie de l'hôpital et comparées aux lignes directrices canadiennes (9).

Dans un deuxième temps, les changements de traitements observés à long terme (31-365 jours) ont été décrits selon l'état de santé général des patients lors de leur entrée dans la cohorte, défini à l'aide de l'index de comorbidité de Charlson présenté à la section 4.8.2. Les patients qui changeaient ou non de traitement à long terme ont été comparés en fonction de leur index de comorbidité de Charlson à la date index (0, 1-2, 3-4, 5+). Pour cela, un test de  $\chi^2$  a été effectué pour comparer les proportions ; le seuil de significativité choisi était de 0,05.

#### *Identification des facteurs associés à la prescription de traitements à court terme*

Le troisième objectif spécifique de ce mémoire était d'identifier les facteurs associés à la prescription de traitements à court terme (0-30 jours après le congé de l'hôpital), dont le profil socio-démographique, les facteurs de risque d'AVC et autres antécédents médicaux des patients.

En plus d'avoir considéré les caractéristiques socio-démographiques et les antécédents médicaux des patients à partir de variables individuelles (Section 4.8.1 et 4.8.2), l'association entre les caractéristiques des patients et les profils de traitements a été quantifiée à partir de scores de propension à haute dimension (en anglais, *High-dimensional propensity score*, HDPS). Cette méthode permet de calculer un score résumant toutes les caractéristiques des patients. Elle a été décrite pour la première fois en 2009 par Schneeweiss et al. et se différencie des scores de propension classiques, présentés plus tôt

dans la littérature par Rosenbaum et al. par la méthode de sélection des variables (161, 162). En effet, dans la méthode des scores de propension classiques, la sélection des variables potentiellement confondantes à inclure dans le calcul du score est basée sur la compréhension et la vraisemblance clinique de celles-ci. En revanche, avec la méthode des HDPS la sélection des variables s'appuie sur un algorithme utilisant plusieurs dimensions présentes dans les bases de données administratives. Dans le cadre de ce projet, les HDPS ont été calculés en utilisant la méthode de Schneeweiss et al. en utilisant trois dimensions différentes (procédures d'actes, codes diagnostics et délivrances de médicaments). Cependant, les HDPS prennent en compte une multitude de variables mais, en contrepartie, ne sont pas adaptés pour comparer plus de deux groupes de traitements entre eux ; d'où la nécessité de rassembler tous les profils de traitements dans le même groupe. La courbe de distribution des HDPS chez les personnes ayant reçu une prescription délivrée à court terme (0-30 jours) a donc été comparée à celle observée chez les patients n'ayant pas reçu de prescription délivrée dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital. La comparaison des courbes a été faite visuellement puis confirmée par un test t de comparaison des moyennes ; le seuil de significativité choisi était de 0,05.

#### **4.9.4 Profils de traitement et effets sur le risque de décès ou de récurrence : analyses à partir de la variable exposition dépendante du temps**

Le dernier objectif spécifique de cette étude était de décrire l'association entre les profils de traitements et l'événement clinique d'intérêt (c.à.d., décès toutes causes ou récurrence d'AVC ischémique). En plus d'un modèle de risques proportionnels de Cox avec exposition fixe présenté plus haut (Section 4.9.1), un modèle de risques proportionnels de Cox avec exposition dépendante du temps a été effectué.

*Modèle de risque proportionnel de Cox avec exposition dépendante du temps :* Afin de prendre en considération la contribution potentielle des patients à divers groupes de traitements en cours de suivi, des modèles de risques proportionnels de Cox dépendant du temps ont également été effectués. La catégorie de référence était le groupe de traitement « Aucun traitement délivré ». Le temps jusqu'à l'événement a été défini comme étant le nombre de jour entre le 31<sup>ème</sup> jour suivant la sortie de l'hôpital et la première occurrence d'un des événements (décès toutes causes ou récurrence d'AVC). Les rapports de risque (*hazard ratio*) non-ajustés et ajustés ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% ont été rapportés.

#### *Analyses de sensibilité*

Afin de considérer l'introduction potentielle d'un biais protopathique (Section 2.6) dans l'étude lors de la prise en compte de l'exposition comme dépendante du temps, des analyses de sensibilité ont été menées. Pour rappel, ce biais pourrait être induit par la dégradation de l'état de santé des patients qui entraînerait un retrait de traitement. Le fait de ne pas

recevoir de traitement serait alors associé, à tort, au décès alors que c'est l'apparition imminente de celui-ci qui aurait induit un retrait de traitement.

Pour cela, le statut d'exposition observé le jour du décès ainsi que la proportion de patients ayant interrompu tout traitement depuis moins de 30 jours avant le décès ont été rapportés. Également, chez les patients ayant interrompu leur traitement moins de 30 jours avant leur décès, la date du décès était redéfinie comme étant la date d'interruption du traitement. Les modèles de risques proportionnels de Cox avec exposition dépendante du temps ont été effectués avec cette nouvelle définition de date de décès. Les rapports de risque (*hazard ratio*) non-ajustés et ajustés ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% ont été rapportés.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à partir du logiciel SAS® version 9.4 (*SAS Institute, Cary, NC*).

## **4.10 Considérations éthiques**

Ce projet de maîtrise s'inscrit dans un projet sur l'AVC effectué par le Professeur Moride pour lequel les données de la RAMQ ont été obtenues. Pour cela, l'approbation du comité d'éthique « *Canadian SHIELD Ethics Review Board* » avait été obtenue.

Pour des raisons de confidentialité, la RAMQ fournit des données anonymes ne contenant ni le nom des patients ni leur date de naissance exacte.

## Chapitre 5 : Résultats

Un total de 5790 patients sortis vivants de l'hôpital suite à un AVC incident a été identifié dans les banques de données de la RAMQ pour la période d'étude, dont 5587 (96,5%) ont survécu 30 jours après la sortie de l'hôpital et ont donc été inclus dans la cohorte.

Dans ce cinquième chapitre du mémoire, les résultats sont rapportés de la façon suivante :

*Profils de traitements à 30 jours et effets sur le risque de décès ou de récurrence* : Cette section comprend l'article intitulé « *Treatment of acute ischemic stroke and risk of recurrence or death: a retrospective population-based cohort study* » (M. Faure, AM. Castilloux, A. Lillo-Le-Louet, J. Lachaine, B. Bégaud, Y. Moride. Soumis à *The Canadian Medical Journal Association, CMAJ*), qui correspond à l'objectif principal du mémoire. Cet article avait pour objectif de décrire les profils de traitements reçus à court terme (0-30 jours suivant la sortie de l'hôpital) en fonction des caractéristiques des patients et d'évaluer le risque de décès ou de récurrence entre le 31<sup>ème</sup> et le 365<sup>ème</sup> jours suivant la sortie de l'hôpital pour AVC.

*Détermination des profils de traitements dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital et conséquences sur le risque de décès ou de récurrence* : Cette section méthodologique, correspondant à l'objectif spécifique 1 du mémoire, présente les différentes règles de décision pour déterminer les profils de traitements à court terme, ainsi que les conséquences sur l'évaluation du risque. Ces travaux ont fait l'objet d'une affiche présentée

à l'ICPE 2017 (*International Conference on Pharmacoepidemiology & Thearpeutic Risk Management*) (Annexe 2).

*Analyses complémentaires sur les profils de traitements et facteurs associés* : Cette section correspond aux analyses complémentaires effectuées sur les profils de traitements et les facteurs associés. Dans un premier temps, le but était de démontrer la validité de l'utilisation de la durée d'hospitalisation pour AVC index comme marqueur de sévérité de l'AVC index.

Dans un deuxième temps, cette section répond aux objectifs spécifiques 2 et 3 de ce mémoire : décrire les profils de traitements (en termes de doses et de changements de traitements) à court terme (0-30 jours) et à long terme (31-65 jours) suivant la sortie de l'hôpital et identifier les facteurs associés aux profils de traitements à court terme. Une analyse détaillée des profils de traitements observés dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital, prenant en compte les doses et changements de produits, est ensuite présentée. Afin de déterminer la présence de prescription sélective (en anglais « *prescription channeling* »), l'association entre les caractéristiques des patients et les profils de traitement observés a été quantifiée. Les caractéristiques socio-démographiques et antécédents médicaux des patients ont été considérés, d'une part, à partir de variables individuelles et, d'autre part, à partir de scores de propension à haute dimension.

*Profils de traitement et effet sur le risque de décès ou de récurrence : analyses à partir de la variable exposition dépendante du temps* : Les résultats présentés dans le manuscrit sont basés uniquement sur les profils de traitements observés dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital ; une approche équivalant à une analyse en intention de traiter. Afin de mieux



prendre en compte la dynamique des traitements, une analyse avec l'exposition qui varie dans le temps a également été effectuée.

## **5.1 Profils de traitements à 30 jours et effet sur le risque de décès ou de récurrence**

Cette section comprend l'article « Treatment of acute ischemic stroke and risk of recurrence or death: a retrospective population-based cohort study » soumis au *Canadian Medical Journal Association*, CMAJ.

### **Treatment of acute ischemic stroke and risk of recurrence or death:**

#### **A retrospective population-based cohort study**

Mareva Faure BSc,<sup>1</sup> Anne-Marie Castilloux MSc,<sup>2</sup> Agnès Lillo-Le-Louet MD,<sup>3</sup> Jean Lachaine PhD,<sup>1</sup> Bernard Bégaud MD, PhD,<sup>4</sup> Yola Moride PhD<sup>1,2</sup>

1. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
2. Yolarx Consultants, Montreal, Quebec, Canada

3. Centre Régional de Pharmacovigilance de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
4. Département de Pharmacologie médicale, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Corresponding author:

Yola Moride PhD FISPE

Professor, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal

C.P.6128, succ. Centre-ville

Montreal, QC, H3C 3J7, Canada

Tel : +1.514.343.6111, ext.3011

E-mail : yola.moride@umontreal.ca

Funding Source: None

No conflict of interest to disclose

## **Abstract**

**Background:** Stroke is a leading cause of disability and death, and secondary stroke prevention has been understudied in Canada. We examined, in the real-world clinical practice setting, treatment patterns for secondary prevention of acute ischemic stroke (AIS) according to patient sub-populations, and determined the risk of death or AIS recurrence over a one-year period.

**Methods:** In this retrospective, population-based cohort study of adults (age 18+) who experienced an incident AIS, we linked the Quebec (Canada) prescription and medical services claims databases (RAMQ). We identified AIS cases through billings for medical encounters, using an algorithm combining ICD-9 codes and location of service. We assessed treatment patterns dispensed within 30 days following hospital discharge and compared them according to patient socio-demographic characteristics and medical history. Using absence of prescribed treatment as reference, we evaluated the effect of treatments on all-cause mortality or AIS recurrence between 31 and 365 days.

**Results:** 5,587 incident AIS patients were included in the cohort. In the month following discharge, the majority was prescribed antiplatelet therapy (43.9% monotherapy, 8.7% bitherapy or more) while 20.2% did not receive any prescribed treatment. There were 515 (8.9%) deaths and 325 (5.6%) recurrences. Adjusting for confounders, treatment at discharge reduced the risk of all-cause mortality and AIS recurrence by approximately half, and there was little difference in effectiveness across treatments.

**Conclusion:** Most patients were prescribed antiplatelet therapy, which is shown to be effective in the real-world setting. However, factors associated with absence of prescribed treatment remain to be elucidated.

**Key words:** Acute ischemic stroke, Stroke, Treatments patterns, Secondary prevention, Mortality, Stroke recurrence

## **Introduction**

Stroke is a leading cause of death accounting for 11,668 deaths in Canada in 2009 (1) and 317,500 Canadians were living with stroke side effects in 2007 (1). A stroke is an acute cardiovascular disease that may be of different types (2, 3), the most common being acute ischemic stroke (AIS), which accounts for more than 80% of cases (4). Advanced age, hypertension, diabetes mellitus and atrial fibrillation (AF) are among the most well-known risk factors (5, 6). The risk of death following AIS is important with an estimated mortality rate of 10% at 30 days (4, 6-10). Factors associated with early mortality include advanced age, stroke severity, and history of cardiovascular events (10-14). Furthermore, following a first-ever stroke, risk of recurrence has been estimated at 3.1% in the short term (30 days) and 11.1% over one year (6, 7, 15).

Efficacy of pharmacological treatments for secondary stroke prevention has been demonstrated in several randomized controlled trials (RCTs) (16-26). According to Canadian clinical practice guidelines (last update in 2014), secondary stroke prevention should include the monitoring of risk factors as well as the prescription of antiplatelet therapy (dipyridamole, clopidogrel, acetyl salicylic acid (ASA)) or anticoagulants (27, 28). Observational studies have shown that between 20% and 50% of patients do not receive the recommended treatments (29-30). Furthermore, studies on treatment effectiveness in the real-world setting are scarce and are generally not recent (29); most studies are limited to specific sub-populations (31-33) or to specific treatments (31, 34-36).

We aimed to describe, in the real-world practice setting, treatment patterns for secondary prevention of AIS according to patient sub-populations, and to determine the risk of death or AIS recurrence over a one-year period.

## **Methods**

### **Setting**

We conducted a population-based study of incident AIS adult (age 18+) patients in the outpatient setting of Quebec (Canada).

### **Study design**

We conducted a retrospective cohort study by linking the prescription and medical services administrative claims databases of Quebec, from 1<sup>st</sup> January 2011 to 31<sup>st</sup> December 2012. Study was approved by Canadian SHIELD Ethics Review Board.

### **Data sources**

We linked three Quebec administrative claims databases (RAMQ): i) Beneficiary database (including socio-demographic characteristics of health care plan members); ii) Prescription database (outpatient dispensings); iii) Medical services database (including medical services and procedures performed in an outpatient, inpatient, or emergency department (ED) setting when billed on a fee-for-service). The Quebec drug plan covers the great majority of Quebec elderly (age 65+), welfare recipients, as well as younger adults (age 18-65 years and their dependents) who do not have access to a private drug insurance

program. Overall, the RAMQ drug plan program includes approximately 3.5 million out of the 8 million Quebec residents.

### **Study population**

We identified adult patients (age 18+) hospitalized for an incident (first-time) AIS using the following case finding algorithm (37) : 1) Medical encounter with a diagnostic code for AIS (ICD-9 codes: 434.x: Occlusion of cerebral arteries; or 436: Acute, but ill-defined, cerebrovascular disease) for a medical service rendered in the ED or hospital between 1<sup>st</sup> January 2011 and 31<sup>st</sup> December 2012; 2) At least one subsequent billing with AIS diagnostic code for a service rendered in the hospital within three days (this was required to avoid including patients who were having a follow-up visit for a an AIS that occurred in the past); 3) Absence of AIS diagnostic code in the year preceding index date in order to restrict the study population to incident cases. Index date was the date of the first AIS diagnostic code of the case finding algorithm.

Patients had to be covered by the RAMQ drug plan for at least one year before and one year after the index date. Coverage requirements allowed us to assess baseline medical history and risk factors. Patients who died during hospitalization or during the 30-day post-discharge were excluded; it was shown that 69% of deaths that occur within 30 days following AIS are direct consequences of the initial stroke and not recurrences (9). Patients with hemorrhagic stroke (ICD-9: 430-432) and pregnant women (ICD-9: 630 to 679) were excluded. Patients who were institutionalized at discharge were excluded from the study because drugs dispensed in long-term care facilities are not recorded in the RAMQ databases.

We followed patients from day 31 days post-discharge until the occurrence of the outcome of interest or 365 days (whichever came first). As drugs dispensed in hospital are not recorded in the RAMQ databases, we also censored patients hospitalized for more than 10 days during follow-up (for other reasons than AIS). As the date of hospital discharge is not recorded in RAMQ claims databases, we used absence of medical services billings at the hospital for more than three days as evidence of hospital discharge.

### **Exposure definition**

We used the RAMQ prescription database that records information on drugs included in the formulary of drugs covered by the Quebec public drug plan and dispensed in community pharmacies. Since treatment switches are frequent in the acute phase of a stroke, we used a 30-day time-window after hospital discharge to assess drug exposure. Treatments consisted of either a new AIS treatment dispensing within 30 days after discharge or a renewal of a prescription for a drug that was present before index date (e.g., statins, antihypertensives).

We defined *a priori* six treatment groups: 1) Anticoagulant; 2) Antiplatelet monotherapy; 3) Antiplatelet bitherapy or more; 4) Combination (concomitant use of anticoagulant and antiplatelet); 5) Other cardiovascular drugs (including antihypertensives, statins, anti-arrhythmics, cardiotonics, or a combination of these drugs); 6) No prescribed treatment. Patients who were taking an antithrombotic medication (anticoagulant and/or antiplatelet agent) could also take other cardiovascular drugs (antihypertensives, statins, anti-arrhythmics, cardiotonics, or a combination of these drugs) concomitantly. We excluded

patients who died within 30 days after discharge in order to avoid immortal time bias (38), a form of selection bias whereby the probability of receiving multiple treatments or switching treatments is greater for survivors than for patients who die before 30 days. Switches were defined as any modification of treatment between 31 and 365 days.

### **Covariables and outcome measures**

Patient characteristics consisted of the following: Age group (18-49; 50-64; 65-74; 75-84; 85+), gender, region of residence (urban, semi-urban, rural), hospital length of stay for index AIS (as an indicator of severity). We assessed overall health status using the Charlson Comorbidity Index (CCI), which is based on recorded diagnoses during the year prior to index date (39, 40). We used the following data-based categories: 0, 1-2, 3-4, 5+. AIS risk factors were also assessed through ICD-9 codes recorded in billings and/or dispensings during the year prior to index date: AF, congestive heart failure (CHF), diabetes mellitus, generalized anxiety, hypertension, kidney disease and transient ischemic attack (TIA).

Study outcome was a composite outcome (all-cause mortality or AIS recurrence). A patient was considered deceased when there were no billings for medical services or prescriptions for more than 90 days and for the remaining of the study period. We defined date of death as the last medical service or dispensing recorded in the RAMQ databases. We validated this proxy for death in a previous study (41). We assessed AIS recurrence using the same case detection algorithm as that used for the identification of the study population.

### **Statistical methods**



We used Chi-square tests and t-tests, respectively for categorical and continuous variables, to compare the baseline characteristics of patients treated with the various treatment patterns. We constructed Kaplan-Meier survival curves to visually compare the risk of the all-cause mortality or AIS recurrence according to treatment. Differences in survival across treatment groups were assessed using log-rank tests. We used Cox proportional hazard models to compare the risk of outcome across treatment classes adjusting for the following covariates: Age, gender, region, CCI, date of inclusion in the cohort, index AIS hospital length of stay, history of AF, CHF, diabetes mellitus, generalized anxiety, hypertension, kidney disease, or TIA. We used absence of prescribed treatment during the 30-day post-discharge as reference.

We conducted statistical analyses using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

## **Results**

### **Baseline characteristics**

We found 5,790 patients with incident AIS between 1<sup>st</sup> January 2011 to 31<sup>st</sup> December 2012, of whom 5,587 survived at least 30 days post-discharge and were thus included in the cohort. The majority of AIS patients were aged over 65 years (82.7%) and similarly distributed across genders (50.1% males). Hypertension, diabetes mellitus and AF were the three most common comorbidities (23.5%, 17.1%, 10.1%, respectively).

### **Patterns of treatment for secondary stroke prevention**

Distribution of AIS treatments is summarized in Table 1. Antithrombotic medications (antiplatelet and/or anticoagulant) were prescribed to 4,005 (71.7%) patients, consisting of antiplatelets (n=2,450, 43.9% monotherapy and n=484, 8.7% bitherapy and more) and anticoagulants (n=660, 11.8%). There were 1,129 patients (20.2%) who did not have any active prescription during the 30-day post-discharge (neither new or existing prior to hospitalization), while the remaining were taking cardiovascular drugs without any antithrombotic agents (n=453, 8.1%). Distribution of patient characteristics across treatment classes is shown in Table 1. Age, gender, region of residence, CCI score and comorbidities were significantly different across treatment groups. Patients who were not receiving any prescribed medication were younger and had less comorbidities. History of AF or CHF was associated with the prescription of anticoagulants (alone or combined with antiplatelets). Among patients who were taking other cardiovascular drugs (antihypertensives, statins, anti-arrythmics, cardiotonics, or a combination of these drugs) the prevalence of hypertension was higher than in other treatment groups.

As shown in Table 2, treatment switches between 31 and 365 days post-discharge occurred in 4,107 (73.5%) patients; mean number of treatment switches was 4.2 (SD 5.1) and the number of treatment switches differed significantly across treatment groups. Patients who were not receiving any dispensed drug at discharge were less likely than the others to switch treatment, i.e. to become treated during follow-up and switch products thereafter (mean, 3.4; SD 4.5). Patients who were taking a combination of anticoagulants and antiplatelets concomitantly were more likely to switch during follow-up (mean: 6.6; SD: 7.1).

## Outcome

Between 31 and 365 days post-discharge, 515 (8.9%) patients died and 325 (5.6%) had an AIS recurrence. Kaplan-Meier curves stratified by treatment group are presented in Figure 1. Compared to patients with no dispensed treatment, treated patients had a better survival. Unadjusted results showed that patients taking antiplatelets in monotherapy had a survival of 91.6% while those in the other treatments groups had equivalent survival (between 88.2% and 90%). These differences in survival were statistically significant ( $p < 0.0001$ ). Results of the multivariate Cox proportional hazard models with crude and adjusted hazard ratios (HRs) are summarized in Table 3. Compared to patients with no prescribed treatment, antiplatelets used in monotherapy (HR= 0.45; 95% CI 0.36-0.57), combination therapy (HR= 0.46; 95% CI 0.32-0.68), anticoagulants (HR= 0.51; 95% CI 0.37-0.69), antiplatelet in bitherapy or tritherapy (HR= 0.53; 95% CI 0.38-0.75) and other cardiovascular treatments (HR= 0.55; 95% CI 0.39-0.77) were associated with a reduced risk of outcome (all-cause death or AIS recurrence), after adjusting for potential confounders. Magnitude of effect was not statistically different across treatment groups.

## Discussion

The majority (82.7%) of patients included in the cohort were over 65 years of age, which is consistent with findings from a previous Canadian study (42). The average length of stay for the index AIS was 13.4 days (SD 13.2), which is slightly lower than the 17.1 days reported by the Public Health Agency of Canada (1).

The majority of AIS patients were taking antithrombotic agents (71.7%) or other cardiovascular drugs (8.1%), which is consistent with Canadian clinical guidelines for AIS

secondary prevention (27, 28). Patient characteristics differed according to treatment received, which indicates the presence of prescription channeling (43). Patients who were taking anticoagulant therapy (alone or combined with antiplatelets) were more likely to have a history of AF. Patients who were taking combination therapies (anticoagulants and antiplatelets) were more likely to switch, which may be due to the higher risk of bleeding associated with long-term use of anticoagulant and antiplatelet therapies (44).

The protective effect of treatments observed in this study (approx. 50% risk reduction) was greater than the 14% to 39% efficacy previously reported in RCTs (16-26). It was previously reported that a multifactorial approach could be associated with a cumulative risk reduction of recurrent vascular events of 80% (43, 44).

There are limitations to this study. Over-the-counter (OTC) medications are not recorded in the RAMQ database, which could have overestimated the proportion of untreated patients (20.2% did not have any records of AIS secondary prevention treatment). Given the severity of AIS, it is unlikely that patients would exclusively be treated with OTC medications. Suboptimal use of treatment in secondary stroke prevention has been described in previous studies (28-30, 45-48). According to a previous study conducted in Quebec, the majority of elderly patients taking ASA for cardiovascular prevention had a prescription filled in pharmacies (49). We aimed to include only incident AIS cases but only had access to one year of medical and prescription history, which did not allow us to identify patients who had an AIS more than one year before. Absence of data on AIS severity in RAMQ may have introduced confounding in the results. We have attempted to minimize this bias by using AIS hospital length of stay as a proxy for severity. There may

still be residual confounding even after adjusting for multiple covariates. High-dimensional propensity score (HDPS) may have been useful to minimize this bias but were impractical as there were six different treatment comparison groups. Many of the variables included in the HDPS were of interest and were therefore included as individual covariates in the multivariate model. Treatment was not considered as a time-dependent variable, therefore not allowing us to take into account treatment switches. The use of time-dependent exposure variable may introduce protopathic bias since symptom progression is generally associated with treatment switches or discontinuation. Treatment discontinuation prior to imminent death could have led to overestimating the beneficial effect of treatments.

This population-based study has many strengths. It reflects current prescription patterns in the Quebec community practice setting without being restricted to one pharmacological treatment class. Assessment of drug exposure was based on dispensing data, which is more robust than prescription data. Compared to previous studies that examined treatment patterns, the time needed for patients to get their medication in pharmacies following discharge and a lag time to allow treatment stabilization were taken into account.

To summarize, this study shows that most patients were receiving a recommended treatment following AIS hospital discharge in Quebec, although one fifth were not receiving any prescribed treatment. This study also suggests that healthcare professionals are prescribing secondary stroke prevention treatment differently according to patient characteristics and that treatment switches are frequent. Treatment benefits shown in RCTs

appear to be confirmed in the real-world setting with respect to mortality and AIS recurrence risk reduction. There was little difference across the various treatments.

In conclusion, our study showed the effectiveness of AIS secondary prevention treatments.

However, factors associated with absence of prescribed treatment remain to be elucidated.

## References

1. Public Health Agency of Canada. Tracking Heart Disease and Stroke in Canada 2009 [Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/pdf/cvd-avs-2009-eng.pdf>].
2. Truelsen T. BS, Mathers C., . The global burden of cerebrovascular disease. World Health Organisation, . 2000.
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. 2013;44(7):2064-89.
4. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2006;113(6):e85-e151.
5. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. The Lancet Neurology. 2003;2(1):43-53.
6. Grysiwicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. Neurologic Clinics. 2008;26(4):871-95.

7. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50(1):208-16.
8. Bath PMW, Lees KR. Acute stroke. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7239):920-3.
9. Nedeltchev K, Renz N, Karameshev A, Haefeli T, Brekenfeld C, Meier N, et al. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss medical weekly*. 2010;140(17-18):254-9.
10. de Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(3):262-8.
11. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(6):1873-80.
12. Ronning OM. Very long-term mortality after ischemic stroke: predictors of cardiovascular death. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2013(196):69-72.
13. Sun Y, Lee SH, Heng BH, Chin VS. 5-year survival and rehospitalization due to stroke recurrence among patients with hemorrhagic or ischemic strokes in Singapore. *BMC neurology*. 2013;13:133.
14. Collins TC, Petersen NJ, Menke TJ, Soucek J, Foster W, Ashton CM. Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(1):81-7.



15. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(5):1489-94.
16. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *The Lancet Neurology*. 2010;9(3):273-84.
17. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9065):1569-81.
18. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9066):1641-9.
19. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9038):1329-39.
20. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9523):1665-73.
21. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(2):159-66.

22. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001;358(9287):1033-41.
23. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549-59.
24. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke<sup>1</sup>. *Journal of the neurological sciences*. 1996;143(1-2):1-13.
25. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-9.
26. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706-17.
27. Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, Buck B, Cote R, Ellis P, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *International Journal of Stroke*. 2015;10(3):282-91.
28. Lindsay MP GG, Bayley M, Phillips S, Smith EE. Canadian Stroke Best Practice Recommendations Overview and Methodology (5th ed.) 2014 [Available from: [http://www.strokebestpractices.ca/wp-content/uploads/2010/10/CSBPR-2014\\_Overview-and-Methodology\\_Fifth-Edition-Final.pdf](http://www.strokebestpractices.ca/wp-content/uploads/2010/10/CSBPR-2014_Overview-and-Methodology_Fifth-Edition-Final.pdf)].

29. Hillen T, Dundas R, Lawrence E, Stewart JA, Rudd AG, Wolfe CD. Antithrombotic and antihypertensive management 3 months after ischemic stroke : a prospective study in an inner city population. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(2):469-75.
30. Volpato S, Maraldi C, Blè A, Ranzini M, Rita Atti A, Dominguez LJ, et al. Prescription of Antithrombotic Therapy in Older Patients Hospitalized for Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: The GIFA Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(4):913-7.
31. Andersen KK, Olsen TS. Reduced Poststroke Mortality in Patients With Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulants. Results From a Danish Quality-Control Registry of 22 179 Patients With Ischemic Stroke. 2007;38(2):259-63.
32. Caro JJ, Flegel KM, Orejuela ME, Kelley HE, Speckman JL, Migliaccio-Walle K. Anticoagulant prophylaxis against stroke in atrial fibrillation: effectiveness in actual practice. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1999;161(5):493-7.
33. Xian Y, Wu J, O'Brien EC, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;351:h3786.
34. Eaton CB, Lapane KL, Murphy JB, Hume AL. Effect of statin (HMG-Co-A-Reductase Inhibitor) use on 1-year mortality and hospitalization rates in older patients with cardiovascular disease living in nursing homes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(8):1389-95.

35. O'Brien EC, Greiner MA, Xian Y, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, et al. Clinical Effectiveness of Statin Therapy After Ischemic Stroke: Primary Results From the Statin Therapeutic Area of the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *Circulation*. 2015;132(15):1404-13.
36. Xu J, Ju Y, Wang C, Wang Y, Liu L, Zhao X, et al. Patterns and predictors of antihypertensive medication used 1 year after ischemic stroke or TIA in urban China. Patient preference and adherence. 2013;7:71-9.
37. Tu K, Wang M, Young J, Green D, Ivers NM, Butt D, et al. Validity of administrative data for identifying patients who have had a stroke or transient ischemic attack using EMRALD as a reference standard. *Can J Cardiol*. 2013;29(11):1388-94.
38. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *American journal of epidemiology*. 2008;167(4):492-9
39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
40. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index Comorbidity Adjustment for Ischemic Stroke Outcome Studies. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(8):1941-5.
41. Beland S, Tannenbaum C, Ducruet T, Preville M, Moride Y. Development of a Comorbidity Score Based on Institutionalization: Comparative Performance with a Comorbidity Score Modeled on Mortality. *Journal of Gerontology & Geriatric Research*. 2013;2(1):-.

42. Saposnik G, Black SE, Hakim A, Fang J, Tu JV, Kapral MK. Age Disparities in Stroke Quality of Care and Delivery of Health Services. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(10):3328-35.
43. Moride Y, Ducruet T, Boivin JF, Moore N, Perreault S, Zhao S. Prescription channeling of COX-2 inhibitors and traditional nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a population-based case-control study. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7(2):R333-42.
44. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(s1):255-63.
45. Lichtman JH, Naert L, Allen NB, Watanabe E, Jones SB, Barry LC, et al. Use of Antithrombotic Medications among Elderly Ischemic Stroke Patients. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2011;4(1):30-8.
46. Rigler SK, Webb MJ, Patel AT, Lai SM, Duncan PW. Use of Antihypertensive and Antithrombotic Medications after Stroke in Community-Based Care. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35(7-8):811-6.
47. Holloway RG, Benesch C, Rush SR. Stroke prevention: narrowing the evidence-practice gap. *Neurology*. 2000;54(10):1899-906.
48. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*. 123(7):638-45.e4.
49. Guenette L, Sirois C. Pharmacy record registration of acetyl salicylic acid (ASA) prescriptions in Quebec. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of*

the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques. 2012;15(2):252-5.

**Table 1:** Socio-demographic Characteristics and Comorbidities of Patients Who Survived at Least 30 Days (N=5,587) Stratified by Baseline Treatment Groups

	No prescribed treatment N=1,129 n (%)	Anticoagulant N=660 n (%)	Antiplatelet monotherapy N=2,450 n (%)	Antiplatelet bithérapie and + N=484 n (%)	Combination N=411 n (%)	Other Cardiovascular treatments N=453 n (%)	Total N=5,587 n (%)	p-value
<b>Age Group (years)</b>								<0.0001
18-49	86 (7.6)	20 (3.0)	58 (2.4)	6 (1.2)	10 (2.4)	18 (4.0)	198 (3.5)	
50-64	194 (17.2)	58 (8.8)	356 (14.5)	62 (12.8)	47 (11.4)	50 (11.0)	767 (13.7)	
65-74	337 (29.9)	165 (25.0)	715 (29.2)	142 (29.3)	117 (28.5)	134 (29.6)	1,610 (28.8)	
75-84	340 (30.12)	250 (37.9)	864 (35.3)	182 (37.6)	147 (35.8)	157 (34.7)	1,940 (34.7)	
85+	172 (15.2)	167 (25.3)	457 (18.7)	92 (19.0)	90 (21.9)	94 (20.8)	1,072 (19.2)	
<b>Gender</b>								0.0061
Male	569 (50.4)	315 (47.7)	1,244 (50.8)	266 (55.0)	210 (51.1)	194 (42.8)	2,798 (50.1)	
Female	560 (49.6)	345 (52.3)	1,206 (49.2)	218 (45.0)	201 (48.9)	259 (57.2)	2,789 (49.9)	
<b>Region</b>								<0.0001
Urban	458 (40.6)	227 (34.4)	814 (33.2)	158 (32.6)	107 (26.0)	207 (45.7)	1,971 (35.3)	
Semi-urban	409 (36.2)	296 (44.9)	1,056 (43.1)	212 (43.8)	195 (47.5)	167 (36.9)	2,335 (41.8)	
Rural	254 (22.5)	136 (20.6)	577 (23.6)	113 (23.4)	108 (26.3)	78 (17.2)	1,266 (22.7)	
Unknown	8 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	15 (0.3)	
<b>Charlson Comorbidity (CCI) Index</b>								<0.0001
0	172 (15.2)	36 (5.5)	233 (9.5)	39 (8.1)	27 (6.6)	24 (5.3)	531 (9.5)	
1-2	470 (41.6)	236 (35.8)	1,019 (41.6)	174 (36.0)	141 (34.3)	170 (37.5)	2,210 (39.6)	
3-4	354 (31.4)	264 (40.0)	872 (35.6)	191 (39.5)	165 (40.2)	170 (37.5)	2,016 (36.1)	
5+	133 (11.8)	124 (18.8)	326 (13.3)	80 (16.5)	78 (19.0)	89 (19.7)	830 (14.9)	

**Duration of the Index  
AIS hospitalization  
(days)**

Mean (SD)	5.3 (14.1)	7.3 (15.6)	4.0 (12.7)	4.6 (11.9)	8.0 (17.3)	6.9 (16.7)	5.2 (14.1)
Median	15.0 (238.5)	10.5 (197.4)	7.0 (116.3)	7.0 (93.3)	9.0 (177.7)	11.0 (174.5)	9.0 (168.0)

**Comorbidities**

Atrial Fibrillation	87 (7.7)	234 (35.5)	62 (2.5)	18 (3.7)	123 (29.9)	42 (9.3)	566 (10.1)	<0.0001
Congestive Heart Failure	47 (4.2)	89 (13.5)	115 (4.7)	28 (5.8)	57 (13.9)	34 (7.5)	370 (6.6)	<0.0001
Diabetes Mellitus	156 (13.8)	94 (14.2)	415 (16.9)	125 (25.8)	74 (18.0)	92 (20.3)	956 (17.1)	<0.0001
Generalized Anxiety	47 (4.2)	40 (6.1)	91 (3.7)	21 (4.3)	22 (5.4)	30 (6.6)	251 (4.5)	0.0229
Hypertension	214 (19.0)	149 (22.6)	559 (22.8)	134 (27.7)	108 (26.3)	149 (32.9)	1,313 (23.5)	<0.0001
Kidney Disease	17 (1.5)	15 (2.3)	56 (2.3)	20 (4.1)	14 (3.4)	21 (4.6)	143 (2.6)	0.0014
Transient Ischemic Attack	41 (3.6)	36 (5.5)	141 (5.8)	34 (7.0)	25 (6.1)	32 (7.1)	309 (5.5)	0.0299

---



**Table 2:** Number of treatment switches between 31-365 days after hospital discharge according to baseline treatment group

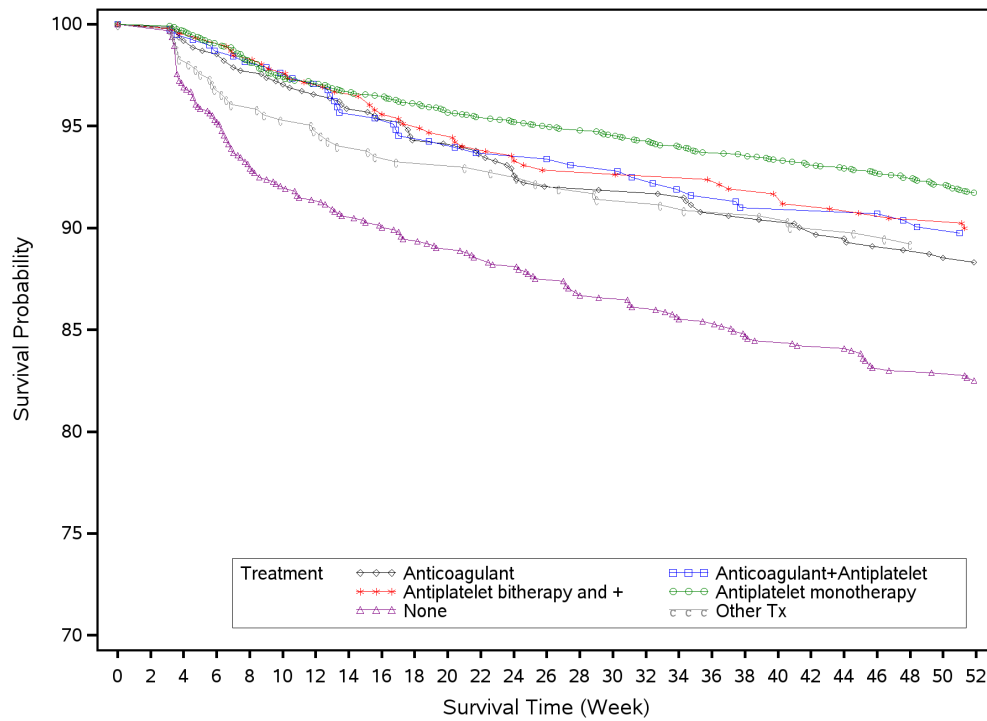
Treatment switches	No prescribed treatment N= 1,129 n (%)	Anticoagulant N= 660 n (%)	Antiplatelet monotherapy N= 2,450 n (%)	Antiplatelet bithérapie and + N= 484 n (%)	Combination N= 411 n (%)	Other CV treatments N= 453 n (%)	Total N=5,587	p-value
Number of treatment switches								<0.0001
0	230 (20.4)	235 (35.6)	809 (33.0)	59 (12.2)	47 (11.4)	100 (22.1)	1,480 (26.5)	
1	330 (29.2)	34 (5.2)	97 (4.0)	96 (19.8)	47 (11.4)	73 (16.1)	677 (12.1)	
2+	569 (50.4)	391 (59.2)	1,544 (63.0)	229 (47.3)	317 (77.1)	280 (61.8)	3,430 (61.4)	
Mean (SD)	3.4 (4.5)	5.0 (6.6)	4.0 (4.6)	4.6 (4.6)	6.6 (7.1)	4.2 (4.7)	4.2 (5.1)	

**Table 3:** Cox Proportional Hazard for the Crude and Adjusted Association between Treatment Groups and Death or AIS Recurrence during the Long-term Period (31-365 days)

Risk factor	N=5,789			
	HR <sub>crude</sub>	95% CI	HR <sub>adj</sub> <sup>*</sup>	95% CI
<b>Treatment</b>				
<b>No prescribed treatment</b>	Ref	Ref	Ref	Ref
<b>Anticoagulant</b>	0.62	(0.47; 0.83)	0.51	(0.37; 0.69)
<b>Antiplatelet monotherapy</b>	0.44	(0.35; 0.54)	0.45	(0.36; 0.57)
<b>Antiplatelet bitherapy and</b>	0.53	(0.38; 0.74)	0.53	(0.38; 0.75)
<b>+ Combination</b>	0.55	(0.38; 0.78)	0.46	(0.32; 0.68)
<b>Other CV treatments</b>	0.59	(0.42; 0.83)	0.55	(0.39; 0.77)

*\*Adjusted for: age, gender, region, CCI, date of inclusion in the cohort, index AIS hospital length of stay, history of atrial fibrillation, congestive heart failure, diabetes mellitus, generalized anxiety, hypertension, kidney disease, or transient ischemic attack*

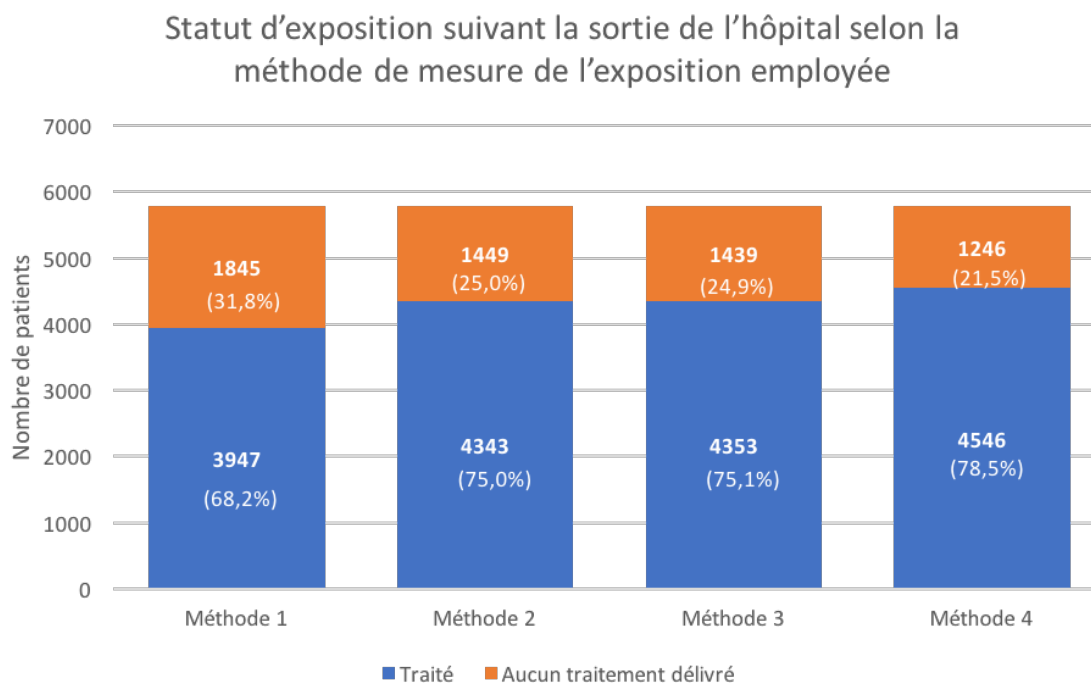
**Figure 1:** Survival Analysis of Time until Death or Acute Ischemic Stroke Recurrence Stratified by Baseline Treatment Group



## **5.2 Détermination des profils de traitements dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital et conséquences sur le risque de décès ou de récurrence**

Un des objectifs spécifiques de ce mémoire était de développer une méthode, à partir de données médico-administratives, pour définir les profils de traitements suite au congé de l'hôpital pour un AVC incident. Les combinaisons et changements de traitements à court terme sont fréquents en prévention secondaire de l'AVC. Par conséquent, le premier produit prescrit après la sortie de l'hôpital n'est pas nécessairement celui qui caractérise le traitement ; afin de prendre en compte le processus de stabilisation du patient au traitement, il est nécessaire d'utiliser une fenêtre de 30 jours. Tel que mentionné précédemment au Chapitre 4 (Méthodologie), un total de quatre méthodes différentes a été considéré. Leur impact sur le statut d'exposition (traités/ aucun traitement délivré) ainsi que sur le risque de décès ou de récurrence d'AVC à 30 jours a été évalué. Les fréquences et pourcentages ainsi que les risques absolus et relatifs, non ajustés, sont présentés ci-dessous. Cette composante méthodologique du projet a fait l'objet d'une affiche lors de la 33<sup>ème</sup> conférence annuelle, ICPE 2017, de l'ISPE (*International Society of Pharmacoepidemiology*) (Annexe 2).

Figure 9. Statut d'exposition suivant la sortie de l'hôpital selon la méthode de mesure de l'exposition employée



La figure 9 ci-dessus démontre que, selon la méthode de mesure de l'exposition employée, la proportion observée de patients recevant ou non une ordonnance délivrée varie. La proportion de patients définis comme appartenant au groupe « aucun traitement délivré » varie entre 21,5% et 31,8% selon la définition utilisée.

Tableau IIa: Impact de la méthode de mesure de l'exposition sur le risque de décès toutes causes à 30 jours

	Nombre d'événements	Risque absolu (%)	Risque relatif non ajusté
<b>Définition 1</b>			
Traités	58	1.5	
Aucune ordonnance délivrée	145	7.9	0.19
<b>Définition 2</b>			
Traités	97	2.2	
Aucune ordonnance délivrée	106	7.3	0.30
<b>Définition 3</b>			
Traités	82	1.9	
Aucune ordonnance délivrée	121	8.4	0.23
<b>Définition 4</b>			
Traités	87	1.9	
Aucune ordonnance délivrée	116	9.3	0.20

Le Tableau IIa présenté ci-dessus montre, quant à lui, l'impact de la méthode de mesure de l'exposition employée sur le risque de décès toutes causes, mesuré à 30 jours. Les estimations du risque relatif (non ajustés pour les facteurs de confusion) pour le décès toutes causes variaient entre 0,19 et 0,30.

Tableau IIb: Impact de la méthode de mesure de l'exposition sur le risque de récurrence d'AVC à 30 jours

	Nombre d'événements	Risque absolu (%)	Risque relatif non ajusté
<b>Définition 1</b>			
Traités	32	0.8	
Aucune ordonnance délivrée	139	7.5	0.11
<b>Définition 2</b>			
Traités	69	1.6	
Aucune ordonnance délivrée	102	7.0	0.23
<b>Définition 3</b>			
Traités	68	1.6	
Aucune ordonnance délivrée	103	7.2	0.22
<b>Définition 4</b>			
Traités	69	1.5	
Aucune ordonnance délivrée	102	8.2	0.18

Le Tableau IIb présenté ci-dessus montre, quant à lui, l'impact de la méthode de mesure de l'exposition employée sur le risque de récurrence d'AVC, mesuré à 30 jours. Les estimations des risques relatifs (non ajustés pour les facteurs de confusion) pour la récurrence variaient entre 0,11 et 0,23.

## **5.3 Analyses complémentaires sur les profils de traitements et facteurs associés**

### **5.3.1 Détermination de la validité du marqueur de sévérité de l'AVC index**

Afin de considérer la sévérité de l'AVC index, les scores généralement employés, tel que le NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) nécessitent d'avoir accès à des informations cliniques sur les patients telles que : le niveau de conscience du patient, la présence ou l'absence de paralysie faciale ou les réflexes plantaires. Ces données n'étant pas fournies par la RAMQ, la durée d'hospitalisation pour l'AVC index a été utilisée comme marqueur (proxy) pour considérer la sévérité de l'AVC index. Cette section présente les résultats des analyses complémentaires effectuées afin de déterminer la validité du marqueur de sévérité employé dans notre étude.

Dans le Tableau III, ci-dessous, sont présentés les facteurs associés à la mortalité à court terme (0-30 jours suivant le congé de l'hôpital). Rappelons-le, les patients décédés dans le premier mois suivant la sortie de l'hôpital étaient exclus des analyses ; ces décès étant considérés comme directement reliés à l'AVC initial.



Tableau III : Facteurs associés à la mortalité à court terme (0-30 jours) après le congé de l'hôpital

	<b>Cohorte totale N=5790 n (%)</b>	<b>Survivants à 30 jours N=5587 n (%)</b>	<b>Décédés à 30 jours N=203 n (%)</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Groupe d'âge (années)</b>				p<0,0001
18-49	203 (3,5)	198 (3,5)	5 (2,5)	
50-64	784 (13,5)	767 (13,7)	17 (8,4)	
65-74	1655 (28,6)	1610 (28,8)	45 (22,2)	
75-84	2003 (34,6)	1940 (34,7)	63 (31,0)	
85+	1145 (19,8)	1072 (19,2)	73 (36,0)	
<b>Genre</b>				p=0,0596
Homme	2886 (49,8)	2798 (50,1)	88 (43,4)	
Femme	2904 (50,2)	2789 (49,9)	115 (56,7)	
<b>Région</b>				p=0,9282
Urbain	2043 (35,3)	1971 (35,3)	72 (35,5)	
Semi-urbain	2421 (41,8)	2335 (41,8)	86 (42,4)	
Rural	1310 (22,6)	1266 (22,7)	44 (21,7)	
Inconnue	16 (0,3)	15 (0,3)	1 (0,5)	
<b>Index de comorbidité de Charlson</b>				p<0,0001
0	539 (9,3)	531 (9,5)	8 (3,9)	
1-2	2254 (39,0)	2210 (39,6)	44 (21,7)	
3-4	2109 (36,4)	2016 (36,1)	93 (45,8)	
5+	888 (15,3)	830 (14,9)	58 (28,6)	
<b>Durée hospitalisation de l'AVC index (jours)</b>				p=0,0024
Moyenne (ET)	13,4 (13,2)	13,2 (13,0)	17,3 (18,5)	
<b>Comorbidités</b>				
Fibrillation auriculaire	591 (10,2)	566 (10,1)	25 (12,3)	p=0,3125
Insuffisance cardiaque congestive	393 (6,8)	370 (6,6)	23 (11,3)	p=0,0088
Diabète	985 (17,0)	956 (17,1)	29 (14,3)	p=0,2926
Anxiété généralisée	266 (4,6)	251 (4,5)	15 (7,4)	p=0,0528
Hypertension	1359 (23,5)	1313 (23,5)	46 (22,7)	p=0,7813
Maladie rénale	150 (2,6)	143 (2,6)	7 (3,5)	p=0,4336
Attaque ischémique transitoire	319 (5,5)	309 (5,5)	10 (4,9)	p=0,7107

D'après le Tableau III ci-dessus, les facteurs associés à la mortalité à court terme sont les suivants : l'âge avancé ( $p < 0,0001$ ), l'index de comorbidité de Charlson ( $p < 0,0001$ ), la durée d'hospitalisation de l'AVC index ( $p = 0,0024$ ) et l'historique d'insuffisance cardiaque congestive ( $p = 0,0088$ ). La durée d'hospitalisation étant associée à la mortalité à court terme, son utilisation comme proxy de sévérité de l'AVC index s'avère être valide.

### **5.3.2 Description des profils de traitements, doses prescrites et changements de traitements**

L'un des objectifs spécifiques de ce projet de maîtrise était de décrire les profils de traitements en termes de produits, de doses prescrites et de changements de traitements. La distribution des produits délivrés à court terme (0-30 jours suivant la sortie de l'hôpital) ainsi que le nombre de changements de traitements observés à long terme (31-365 jours) ont été présentés dans le manuscrit ci-dessus.

Dans un premier temps, seront exposées dans cette section, les doses prescrites d'antiplaquettaires (AAS et clopidogrel) à la sortie de l'hôpital. Dans un deuxième temps, les changements de traitements observés à long terme (31-365 jours suivant la sortie de l'hôpital) seront décrits selon l'état de santé général des patients lors de leur entrée dans la cohorte.

### *Doses prescrites d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel à la sortie de l'hôpital*

Les tableaux IV et V, ci-dessous, rapportent les doses prescrites, à la sortie de l'hôpital, de deux antiplaquettaires : l'AAS et le clopidogrel. Ces doses ont été comparées à ce qui est recommandé dans les guides de pratique clinique canadiens ; soit une dose comprise entre 80 et 325 mg/jour pour l'AAS et une dose de 75 mg/jour pour le clopidogrel (9).

Tableau IV : Doses d'acide acétylsalicylique prescrites lors de la première ordonnance délivrée chez les patients à la sortie de l'hôpital

<b>Acide acétylsalicylique</b>	
<b>N=2397</b>	
<b>Doses (mg/jour)</b>	<b>n (%)</b>
Dose élevée (>325 mg/jour)	0 (0,0)
Dose faible (<50 mg/jour)	0 (0,0)
Dose recommandée (<50 mg/jour et >325 mg/jour)	2397 (100,0)

Tableau V : Doses de clopidogrel prescrites lors de la première ordonnance délivrée chez les patients à la sortie de l'hôpital

<b>Clopidogrel</b>	
<b>N=1419</b>	
<b>Dose (mg par jour)</b>	<b>n (%)</b>
Dose élevée (>75 mg/jour)	0 (0,0)
Dose faible (<75 mg/jour)	0 (0,0)
Dose recommandée (75 mg/jour)	1419 (100,0)

Les tableaux IV et V présentés ci-dessus montrent que la totalité des patients, soit 100%, qui obtenaient une ordonnance pour de l'AAS ou du clopidogrel à la sortie de l'hôpital

recevaient leur traitement dans les doses recommandées par les guides de pratique clinique canadiens.

*Changements de traitement observés à long terme en fonction de l'état de santé des patients à la date index*

Le tableau VI présenté ci-dessous montre l'association entre la fréquence de changements de traitements observés à long terme (31-365 jours suivant la sortie de l'hôpital) et l'index de comorbidité de Charlson. Ce score permet de prendre en considération plusieurs comorbidités, reflétant ainsi l'état de santé général des patients et ainsi que leur risque de mortalité à un an. Ce score était calculé à partir des données renseignées dans les banques de la RAMQ dans les 365 jours précédant la date index (il s'agissait donc d'une année glissante) ; un index de comorbidité de Charlson élevé reflète un nombre élevé de comorbidités chez les patients. Dans la présente étude, les changements de traitements étaient considérés comme le nombre de groupes de traitements auquel les patients contribuaient durant la période de long terme (31-365 jours). Les changements observés à l'intérieur même des groupes de traitements ainsi que les changements de doses ne constituaient pas un changement de traitements. Nous avons comparé les patients qui changeaient ou non de traitement à long terme (31-365 jours suivant la sortie de l'hôpital) en fonction de leur index de comorbidité de Charlson à la date index.

Tableau VI : Nombre de changement de traitement selon l'index de comorbidité de Charlson

<b>Index de comorbidité de Charlson</b>	<b>Aucun changement de traitement N= 1480 n (%)</b>	<b>Au moins un changement de traitement N = 4107 n (%)</b>	<b>Valeur p</b>
			0,0051
<b>0</b>	121 (8,2)	410 (10,0)	
<b>1-2</b>	566 (38,2)	1,644 (40,0)	
<b>3-4</b>	560 (37,8)	1,456 (35,5)	
<b>5+</b>	233 (15,7)	597 (14,5)	

D'après le Tableau VI ci-dessus, 1480 patients (26,5%) n'ont pas changé de traitement entre le 31<sup>ème</sup> et le 365<sup>ème</sup> jour suivant la sortie de l'hôpital. L'index de comorbidité de Charlson était associé avec le fait de changer ou non de traitement au moins une fois à long terme (p=0,0051). Les patients ayant, lors de leur entrée dans la cohorte, un état de santé général moins bon (score 3-4 et 5+) avaient moins tendance à changer de traitement durant le suivi que ceux ayant un meilleur état de santé (score 0 et 1-2). Ceci reflète le phénomène suivant : pour avoir l'opportunité de changer de traitement, un patient doit survivre plus longtemps.

### **5.3.2 Description de l'association entre les traitements reçus à court terme (0-30 jours suivant la sortie de l'hôpital) et les caractéristiques et antécédents médicaux des patients**

Le troisième objectif spécifique de ce mémoire était de décrire l'association entre les traitements reçus à court terme et les caractéristiques et antécédents médicaux des patients. Pour

cela, les caractéristiques socio-démographiques et les comorbidités présentées par les patients dans l'année précédant l'AVC index ont été déterminées selon les profils de traitements reçus à court terme. Ces résultats ont été présentés dans le manuscrit exposé plus haut.

Sont présentés dans cette section des résultats complémentaires sur la prescription sélective des traitements, à partir de scores de propension à haute dimension (HDPS) chez les patients recevant ou non une ordonnance à court terme. Pour rappel, le score de propension représente la probabilité pour un patient de recevoir un traitement tout en considérant toutes les caractéristiques (les dimensions étant celles de procédures d'actes, codes diagnostics et délivrances de médicaments) de celui-ci.

La Figure 10 et le Tableau VII présentés ci-dessous montrent la distribution des HDPS des patients recevant une ordonnance délivrée durant le premier mois suivant la sortie de l'hôpital et des patients ne recevant aucune ordonnance délivrée ainsi que la comparaison des moyennes des HDPS des deux groupes de patients.

Figure 10. Distribution des scores de propension à haute dimension

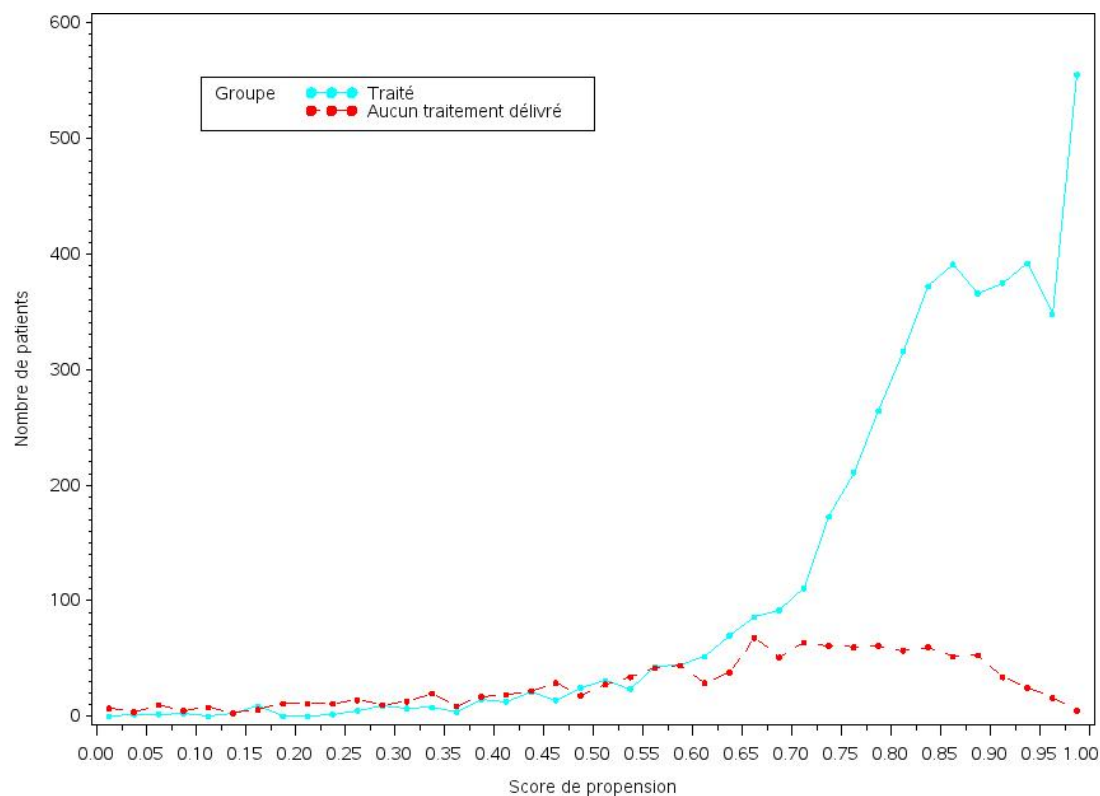


Tableau VII : Comparaison des moyennes des scores de propension à haute dimension entre les patients ne recevant aucun traitement délivré et les patients recevant une ordonnance délivrée à court terme

Groupes de patients	Aucun traitement délivré	Ordonnance délivrée	Valeur p
	N=1129	N=4458	
	(20,2 %)	(79,8 %)	
Moyennes HDPS	0,64	0,84	0,0001

Selon la Figure 10 et le Tableau VII, les moyennes des HDPS des deux groupes de patients étaient statistiquement différentes ( $p=0,0001$ ). Ainsi, nous pouvons conclure à la présence de prescription sélective (« *prescription channeling* ») puisque les patients qui ne reçoivent pas d'ordonnance dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital diffèrent de ceux qui en reçoivent.

Tel que mentionné précédemment, les HDPS prennent en compte une multitude de variables mais, en contrepartie, ne sont pas adaptés pour comparer les traitements individuels entre eux ; d'où la nécessité de rassembler tous les profils de traitements dans le même groupe. Ces résultats confirment néanmoins que les patients ne recevant aucune d'ordonnance semblent être très différents des autres et représentent 20,2% de la population AVC.

## **5.4 Profils de traitement et effets sur le risque de décès ou de récurrence : analyses à partir de la variable exposition dépendante du temps**

### **5.4.1 Profils de traitements et effets sur le risque de décès ou de récurrence**

En plus du modèle de risques proportionnels de Cox fait en intention de traiter et présenté précédemment dans le manuscrit de la section 5.1, un modèle de Cox considérant l'exposition aux médicaments comme dépendante du temps a été effectué. Celui-ci, en considérant un nombre de personnes-temps différents pour les six groupes de traitements étudiés, permettait de prendre en compte les changements et interruptions de traitements. Ceux-ci n'étant pas pris en considération dans le modèle de risques proportionnels de Cox fait en intention de traiter. L'événement clinique étudié est le risque de décès ou de récurrence, observé entre le 31<sup>ème</sup> et 365<sup>ème</sup> jour de suivi. Le Tableau VIII, ci-dessous, présente les rapports de risque bruts et ajustés



ainsi que les intervalles de confiance à 95% pour les six groupes de traitements étudiés. Le groupe de référence est le groupe « aucun traitement délivré ».

Tableau VIII : Risques proportionnels de Cox avec exposition dépendante du temps bruts et ajustés pour l'association entre les groupes de traitements et le risque de décès et/ou récurrence d'AVC

Profils de traitements				
	HR <sub>brut</sub>	IC 95%	HR <sub>ajusté</sub> <sup>*</sup>	IC 95%
Aucun traitement délivré	Réf	Réf	Réf	Réf
Anticoagulant	0,35	0,26-0,46	0,27	(0,20; 0,36)
Combinaison	0,30	0,19-0,45	0,23	(0,15; 0,36)
Antiplaquettaire bithérapie et +	0,27	0,18-0,41	0,25	(0,16; 0,38)
Antiplaquettaire monothérapie	0,25	0,20-0,31	0,25	(0,20; 0,31)
Autres traitements CV	0,51	0,38-0,69	0,47	(0,35; 0,63)

*\*HR (hazard ratio) ajusté pour : âge, sexe, région, trimestre et année d'admission dans la cohorte, durée d'hospitalisation pour AVC index, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, diabète, anxiété, hypertension, index de comorbidité de Charlson*

Après ajustement, les rapports de risques montrent l'effet protecteur des médicaments sur le risque de décès ou de récurrence entre le 31<sup>ème</sup> et le 365<sup>ème</sup> suivant la sortie de l'hôpital. Comparé aux patients qui ne recevaient aucun traitement délivré, la prise d'anticoagulant était associée à une diminution du risque de décès ou de récurrence d'AVC de 73% (HR = 0,27 ; IC 95% : 0,20-0,36). La prise de la combinaison d'anticoagulant et d'antiplaquettaire était associée à une réduction du risque d'événement de 77% (HR = 0,23 ; IC 95% : 0,15-0,36). Les antiplaquettares pris en monothérapie (HR = 0,25 ; IC 95% : 0,20-0,31) et en bithérapie et plus (HR = 0,25 ; IC 95% : 0,20-0,31) étaient associés à une réduction du risque de décès ou de récurrence d'AVC

de 75%. Finalement, la prise d'autres traitements cardiovasculaires, sans prise concomitante d'antithrombotique (anticoagulant et/ou antiplaquettaire) était associée à une réduction du risque d'événement de 53% (HR = 0,47 ; IC 95% : 0,35-0,63).

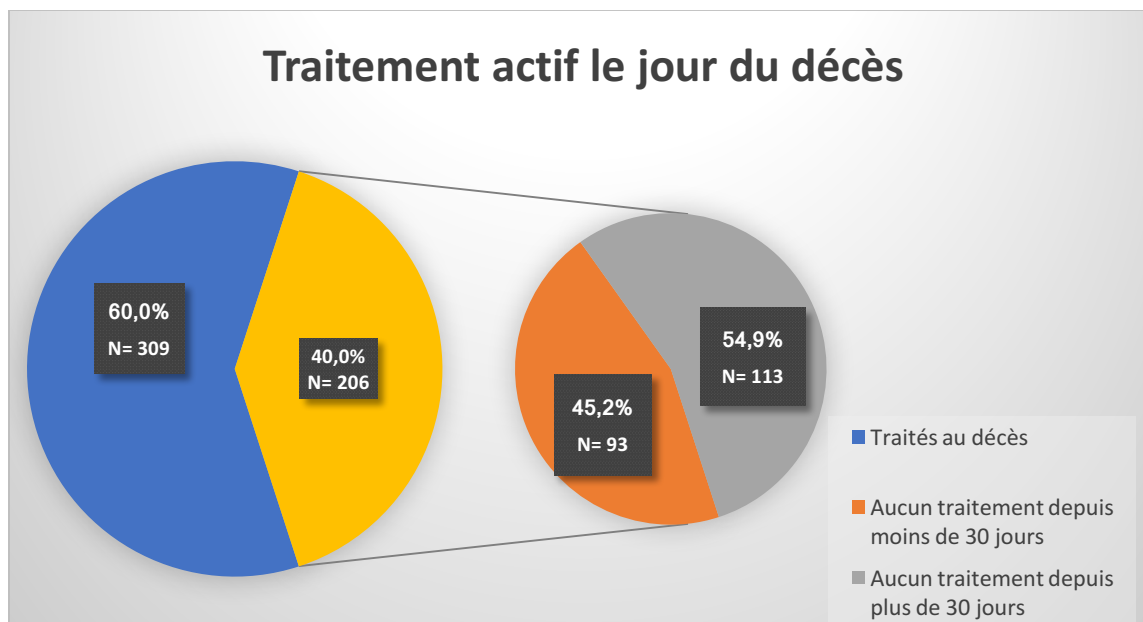
#### **5.4.2 Analyses de sensibilité**

Tel que présenté précédemment, les effets protecteurs des médicaments observés avec le modèle de Cox dépendant du temps étaient très grands. Afin de mieux comprendre les résultats obtenus nous avons effectué des analyses de sensibilité.

Notre hypothèse était la suivante : les effets protecteurs très élevés des médicaments obtenus avec le modèle de Cox dépendant du temps seraient dus à la présence d'un biais protopathique. Celui-ci se manifesterait de la façon suivante : un patient dont l'état de santé s'aggrave pourrait se faire retirer ses médicaments lors de son entrée en soins palliatifs. Ainsi, l'interruption de traitement pourrait être associée, à tort, au décès alors que c'est l'apparition imminente de celui-ci qui aurait entraîné le retrait de traitement.

Pour vérifier cette hypothèse nous avons regardé la proportion de patients qui avait ou non une ou plusieurs ordonnance(s) active(s) au moment du décès et combien parmi eux avaient interrompu leur traitement depuis moins de trente jours. Ces résultats sont présentés dans la Figure 11 ci-dessous.

Figure 11. Traitement actif reçu le jour du décès



La Figure 11 ci-dessus démontre que près de la moitié des patients (N= 309 ; 40,0%) n'avait aucune ordonnance active le jour du décès. Parmi ces 309 patients, 45,2% (N= 93) ne recevaient plus de traitement(s) depuis moins de trente jours. Selon nous, ces résultats semblent aller dans le même sens que l'hypothèse évoquée plus haut sur la présence d'un biais protopathique. Effectivement, ceci suggère que près de la moitié des patients ne recevant pas d'ordonnance active au moment du décès avait interrompu leur traitement dans le mois précédant celui-ci.

Afin de confirmer ou non cette hypothèse nous avons effectué une analyse de sensibilité sur le modèle de risques proportionnels de Cox avec exposition dépendante du temps présenté à la section 5.2.4. Pour les 93 patients qui ne recevaient plus de traitement depuis moins de trente jours avant le décès, la date d'événement a été redéfinie comme étant la date d'interruption du traitement (tout profil observé après cette date serait considéré comme une conséquence de la

dégradation du patient). Les rapports de risques bruts et ajustés ainsi que les intervalles de confiance à 95% sont présentés dans le Tableau IX ci-dessous.

Tableau IX : Risques proportionnels de Cox avec exposition dépendante du temps bruts et ajustés après redéfinition de la date de décès

<b>Profils de traitements</b>				
	<b>HR<sub>brut</sub></b>	<b>IC 95%</b>	<b>HR<sub>ajusté</sub><sup>*</sup></b>	<b>IC 95%</b>
Aucun traitement délivré	Réf	Réf	Réf	Réf
Anticoagulant	0,55	(0,38 ; 0,81)	0,43	(0,28 ; 0,65)
Combinaison	0,41	(0,23 ; 0,73)	0,31	(0,17 ; 0,57)
Antiplaquettaire bithérapie et +	0,27	(0,14 ; 0,52)	0,25	(0,13 ; 0,50)
Antiplaquettaire monothérapie	0,34	(0,25 ; 0,47)	0,36	(0,26 ; 0,50)
Autres traitements CV	0,90	(0,62 ; 1,33)	0,87	(0,59 ; 1,29)

*\*HR (hazard ratio) ajustés pour : âge, sexe, région, trimestre et année d'admission dans la cohorte, durée d'hospitalisation pour AVC index, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, diabète, hypertension, anxiété généralisée, index de comorbidité de Charlson*

Après ajustement, comparé aux patients qui ne recevaient aucun traitement délivré, la prise d'anticoagulant était associée à une diminution du risque de décès de 57% (HR = 0,43 ; IC 95% : 0,28-0,65). La prise de la combinaison d'anticoagulant et d'antiplaquettaire était associée à une réduction du risque d'événement de 69% (HR = 0,31 ; IC 95% : 0,17-0,57). Les antiplaquettaires pris en monothérapie (HR = 0,36 ; IC 95% : 0,26-0,50) et en bithérapie et plus (HR = 0,25 ; IC 95% : 0,13-0,50) étaient respectivement associés à une réduction du risque de décès de 64% et de 75%. Finalement, la prise d'autres traitements cardiovasculaires, sans prise concomitante

d'antithrombotique(s) (anticoagulant et/ou antiplaquettaire) n'a pas semblé avoir d'effet bénéfique sur le risque de décès à long terme (HR = 0,87 ; IC 95% : 0,59-1,29).

Les résultats présentés à la Figure 11 et dans le Tableau IX confirment l'hypothèse selon laquelle un biais protopathique serait, en partie, responsable des effets protecteurs importants observés lorsque l'exposition est considérée comme dépendante du temps.

## Chapitre 6 : Discussion

Tel que décrit au Chapitre 2 (Recension des écrits) de ce mémoire, l'AVC est un réel enjeu de santé publique tant par son incidence que par ses conséquences importantes sur la santé et la qualité de vie des patients, de même que par ses impacts sociétaux. Parmi les essais cliniques comparatifs ayant été réalisés à ce jour, la plupart ont démontré que, comparé à la prise d'un placebo, les médicaments antithrombotiques, antihypertenseurs ou encore les statines avaient des effets bénéfiques sur le risque de récurrence et/ou de décès (11-27). L'étude effectuée dans le cadre de ce mémoire a permis d'observer qu'en vie réelle, au Québec, à peine 50% des patients victimes d'un AVC ischémique reçoivent le traitement recommandé, et une proportion non négligeable (environ 20%) ne reçoivent pas de traitement délivré. Ces résultats semblent d'ailleurs être cohérents avec ceux d'autres études populationnelles retrouvées dans la littérature. L'étude a également apporté des données sur l'efficacité réelle des traitements de prévention secondaire ; les traitements diminuent environ de moitié le risque de récurrence d'AVC ou de décès par rapport aux patients ne recevant pas de médicament délivré, il ne semble pas y avoir de différence importante entre les produits. Dans les sections ci-dessous, sont discutés les résultats correspondant à chacun des objectifs, de même que les avantages et limites de l'étude.

Le premier objectif de ce projet était de développer une méthode, à partir de données médico-administratives, pour caractériser les profils de traitements reçus par les patients, à court terme, suite au congé de l'hôpital pour un AVC incident. La méthode développée dans la présente étude permettait de prendre en compte plusieurs paramètres cliniques associés au traitement de l'AVC

qui n'ont généralement pas été considérés dans les précédentes études. En effet, notre méthode considérait une période de stabilisation de 30 jours laissant le temps aux patients d'aller récupérer leurs ordonnances à la pharmacie après la sortie de l'hôpital. Également, cette méthode prenait en considération les renouvellements d'ordonnances pour des médicaments déjà présents avant l'hospitalisation pour l'AVC initial. Ceci permettait de prendre en compte tous les traitements prescrits dans le cadre de la prévention secondaire de l'AVC. De plus, cette méthode de mesure de l'exposition à court terme était basée sur des délivrances de médicaments, plus fiables que des données de prescription qui sont renseignées dans les dossiers patients électroniques ( « *electronic medical records* » ou EMRs, en anglais) (168).

Le développement de cette méthode constitue donc un apport méthodologique important pour l'étude de l'utilisation médicamenteuse suite à un AVC, tout en réduisant le risque de biais d'information. En revanche, une période de 30 jours étant nécessaire à la mesure des profils de traitements à court terme, les patients qui décédaient durant cette période ont dû être exclus afin d'éviter d'introduire un biais de temps immortel dans l'étude (160). En effet, pour être considéré comme traité, les patients doivent survivre suffisamment longtemps pour obtenir leur première ordonnance. Ainsi, si les patients qui décédaient à court terme (0-30 jours) n'étaient pas exclus, ils auraient pu être considérés, à tort, comme non-traités et entraîner une surestimation de l'effet protecteur associé aux médicaments. Néanmoins, il s'avère peu probable que les décès ayant lieu dans le premier mois suivant l'AVC initial soient associés à la prise ou non d'un certain traitement. En effet, une étude suisse a rapporté que, parmi les décès observés durant le 1<sup>er</sup> mois suivant un AVC ischémique, 69% seraient directement dus à l'AVC initial (50).

Le deuxième objectif de cette étude était de déterminer les habitudes de prescription chez les membres du régime général d'assurance médicaments du Québec, en caractérisant les produits reçus, en vie réelle, à court terme (0-30 jours) suivant la sortie de l'hôpital pour AVC. Nous avons observé que, contrairement aux recommandations faites dans les guides de pratique clinique, environ un cinquième des patients (20,2 % ; n=1129) inclus ne recevaient pas de traitement délivré dans le premier mois suivant la sortie de l'hôpital pour AVC (9). Ceci peut, en partie, s'expliquer par le fait que les banques de données de la RAMQ ne contiennent pas d'informations sur les médicaments disponibles en vente libre, tel que l'AAS. Ainsi, il est possible que le nombre de patients dits « non traités » ait été surestimé puisque certains patients pouvaient se procurer de l'AAS en vente libre. Cependant, une étude effectuée par Guénette et al. et menée au Québec a indiqué que la majorité des personnes âgées devant prendre de l'AAS en prévention de maladies cardiovasculaires s'en faisait prescrire ; la proportion de personnes qui s'en procurait en vente libre était faible (169). Ces résultats sont néanmoins cohérents avec ceux obtenus dans des études observationnelles dans lesquelles un problème de sous-utilisation médicaments dans le cadre de la prévention secondaire de l'AVC avait été rapporté.

Les proportions de patients ne recevant pas de traitement variaient entre 19 et 39,8% dans la majorité des études, ce qui est cohérent avec nos observations (28, 145, 147, 149, 150). En revanche, une étude italienne a rapporté que plus de la moitié des patients (52,1%) sortaient de l'hôpital sans traitement antithrombotique, ce qui est bien plus élevé que la proportion rapportée dans notre étude (146). Ceci pourrait, en partie, s'expliquer par le fait que cette étude était basée sur des données datant de 1988 à 1998. Or, c'est seulement en 1994 que l'ATC a publié une première revue systématique suggérant l'efficacité des antiplaquettaires en prévention secondaire de l'AVC (11). Également, les deux premiers essais cliniques évaluant l'utilisation



à long terme d'antiplaquettaire et d'anticoagulant et effectués chez des patients victimes d'un AVC ischémique ont été publiés en 1997 (14, 15). Cela suggère qu'au moment de l'étude de Volpato et al, les données concernant l'efficacité des agents antithrombotiques en prévention secondaire étaient trop limitées pour justifier une prescription importante d'agents antithrombotiques à la sortie de l'hôpital (146).

Quelques études ont exploré les différentes explications possibles de cette utilisation sous-optimale des traitements de prévention secondaire de l'AVC. Caro et al. mentionnent la difficulté de transposer les résultats observés dans un contexte d'essai clinique à un contexte de vie réelle (144). En effet, les populations étudiées dans les essais cliniques étant très sélectionnées, les patients traités en vie réelle sont généralement plus âgés et ont plus de comorbidités (144). Ceci peut soulever des interrogations quant à l'extrapolation des résultats observés dans ces essais cliniques comparatifs à un contexte de vie réelle ; freinant ainsi leur prescription par les médecins.

Une étude de Holloway et al. examinant les raisons pouvant expliquer cette utilisation sous optimale des traitements de prévention secondaire de l'AVC, mentionne, entre autres, le manque de temps des médecins pour faire de la prévention ou encore le fait que le cursus académique des neurologues ne met pas l'emphasis sur les soins préventifs (170).

Dans les projets futurs il serait intéressant d'étudier plus spécifiquement cette population de patients ne recevant pas de traitement délivré à court terme afin de mieux comprendre les facteurs associés à la non-prescription de traitements suite à un AVC ischémique. Pour cela, des études pharmacoépidémiologiques de terrain pourraient s'avérer être plus pertinentes afin de prendre en compte plusieurs paramètres non mesurables dans les bases de données tels que les

données sur les médicaments en vente libre ou reçus en cours d'hospitalisation, ou des caractéristiques des patients.

Tel que mentionné plus tôt, le traitement de référence recommandé dans les guides de pratique clinique suite à un AVC ischémique est la prescription d'un antiplaquettaire en monothérapie, ou d'un anticoagulant chez les patients atteints de FA (9). Dans notre étude, 43,9% (n= 2450) des patients recevaient un antiplaquettaire en monothérapie dans le premier mois suivant la sortie de l'hôpital pour AVC et 11,8% (n=660) recevaient un traitement anticoagulant. Cependant, l'historique de FA dans la cohorte ne permettait pas d'expliquer la proportion totale de patients recevant un anticoagulant puisque seuls 10,1% (n=566) des sujets inclus dans la cohorte avaient un historique de FA. Ainsi, seul un peu plus de la moitié des patients (55,7% ; n= 3110) inclus dans cette étude recevaient un traitement tel que recommandé par les guides de pratique clinique canadiens (9).

En revanche, 8,7% (n=484) et 7,4% (n=411) des patients recevaient, respectivement, un traitement antiplaquettaire en bithérapie, trithérapie ou plus ou bien une combinaison d'antiplaquettaire et d'anticoagulant. Or, les données sur la bithérapie antiplaquettaire ou encore la prise combinée d'antiplaquettaire et d'anticoagulant demeurent peu probantes. En effet, les données cliniques sur l'efficacité et la sécurité de ces deux posologies de traitements sont limitées (171, 172). Aux États-Unis, l'AHA/ASA ne recommandent pas l'utilisation combinée d'un agent antiplaquettaire et anticoagulant, excepté chez les patients atteints de maladie coronarienne (143). À l'heure actuelle, les informations présentes dans la littérature rapportent un risque de saignement accru lors de la prise combinée d'anticoagulant et d'antiplaquettaire. Les effets protecteurs de la combinaison de ces deux antithrombotiques, excédant les risques de

saignement, n'ont été démontrés que chez les patients ayant une prothèse valvulaire cardiaque (172). Ainsi, dans la présente étude près d'un sixième des patients recevaient des médicaments antithrombotiques de façon non recommandée dans les guides de pratique clinique (9). Finalement, 8,1% des patients recevaient, à court terme, seulement un médicament agissant sur les facteurs de risque de l'AVC (ex. antihypertenseurs, statines) sans prise concomitante d'un traitement antithrombotique, ce dernier étant pourtant recommandé dans les guides de pratique clinique.

Le troisième objectif de cette étude était d'identifier les facteurs associés à la prescription des différents traitements à court terme (0-30 jours) suivant le congé de l'hôpital. Dans notre étude, nous avons remarqué que, selon le traitement reçu à court terme, les caractéristiques socio-démographiques ainsi que les antécédents médicaux des patients étaient différents. Ceci démontre la présence de prescription sélective dans le cadre de la prévention secondaire de l'AVC ischémique, permettant ainsi de mieux comprendre les facteurs pouvant influencer les pratiques de prescription des médecins en vie réelle.

En effet, nous avons observé que les patients qui ne recevaient aucun traitement délivré à court terme (0-30 jours) semblaient être plus jeunes mais également avoir moins de comorbidités que les patients traités. Une étude de Lichtman et al. rapporte, au contraire, que l'âge avancé (85 ans et plus) serait associé à une prescription moins importante d'antithrombotiques au congé de l'hôpital suite à un AVC (30). Cependant, dans leur l'étude, Lichtman et al. ne considéraient que les patients âgés de plus de 65 ans ce qui rend les résultats difficilement comparables avec notre étude qui incluait des sujets âgés de plus de 18 ans.

Également, dans notre étude, l'historique de FA des patients qui recevaient un anticoagulant ou la combinaison d'anticoagulant et d'antiplaquettaire était respectivement de 35,5% (n=234) et de 29,9% (n=123) ; ceci est plus élevé que la proportion d'historique de FA observée dans la cohorte générale (n=566 ; 10,1%). On peut expliquer cela par le fait que, tel que mentionné précédemment, chez les patients atteints de FA, il est recommandé de prescrire un anticoagulant (9). Les patients appartenant au groupe de traitement « autres traitements cardiovasculaires » étaient des personnes qui recevaient en grande partie un traitement antihypertenseur ; expliquant ainsi l'historique élevé d'hypertension dans ce groupe de traitements. Également, parmi les patients du groupe « autres traitements cardiovasculaires » les femmes étaient 1,34 fois plus nombreuses que les hommes (42,8% d'hommes et 57,2% de femmes). Ceci confirme ce qui a été précédemment rapporté dans une revue compilant 46 études populationnelles qui montraient que les femmes hypertendues avaient 1,33 fois plus de chance de recevoir un traitement antihypertenseur que les hommes (173).

Le dernier objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre les différents profils de traitements observés et le risque de décès ou de récurrence à long terme (31-365 jours) suivant la sortie de l'hôpital. Le modèle de risques proportionnels de Cox effectué en intention de traiter, c'est à dire selon les traitements reçus à court terme (0-30 jours) sans prise en compte des changements subséquents de traitements, rapporte une réduction du risque de décès ou de récurrence d'environ 50% chez les patients traités, lorsque comparés aux patients sans ordonnances délivrées. Les effets protecteurs des médicaments observés dans notre étude sont plus élevés que ce qui a été obtenu dans les essais cliniques comparatifs précédemment publiés dans la littérature. En effet, divers essais cliniques rapportent que, lorsque comparés à la prise

d'un placebo, les antithrombotiques, les antihypertenseurs et les statines sont associés à une réduction du risque d'AVC fatal ou non fatal comprise entre 16 et 39% (11, 19, 25, 26, 137-139). Une méta-analyse portant sur la prise d'antiplaquettaire et une autre portant sur la prise de statines rapportent, respectivement, une réduction du risque de décès de 14% et 21% (11, 138). Les effets protecteurs plus élevés rapportés dans notre étude pourraient s'expliquer par le fait que nous avons considéré un large spectre de traitements de prévention secondaire de l'AVC. Ceci nous a permis d'observer l'effet potentiellement additif des différentes classes pharmacologiques de traitements utilisées de façon simultanée. En effet, une étude de Wald et al. a d'ailleurs montré que l'utilisation combinée de plusieurs stratégies suite à un AVC (statines, antihypertenseurs, AAS et acide folique) pouvait induire une réduction du risque d'AVC de près de 80% (174). Toutefois, cet effet additif ne peut généralement pas être observé dans les essais cliniques comparatifs puisque la prise de traitements concomitants est habituellement proscrite. Une autre explication à ces effets protecteurs élevés proviendrait de la présence possible de confusion résiduelle non prise en compte dans les analyses de survie. En effet, rappelons-le, les patients qui ne recevaient pas de traitement dans le premier mois suivant la sortie de l'hôpital avaient des caractéristiques bien distinctes de celles des patients traités. Ceci a d'ailleurs été confirmé par la distribution des HDPS qui était différente entre les patients traités et ceux qui ne recevaient pas de traitement délivré à court terme. Une possibilité de travaux futurs pourrait être de faire un modèle de risques proportionnels de Cox en intention de traiter comparant seulement deux groupes de traitements : les patients traités et les patients qui ne recevaient pas de traitement délivré, tout en ajustant pour les HDPS afin de réduire le risque de biais de confusion. En revanche, les analyses en intention de traiter réalisées dans ce projet de mémoire ne rapportent pas de différences d'efficacité entre les diverses classes pharmacologiques et

posologies de traitements considérées (ex : monothérapie, bithérapie, antihypertenseurs, statines) dans cette étude. Ceci semble cohérent avec ce qui est rapporté dans les études cliniques (11, 25, 26, 137).

L'effet sur le risque de décès ou de récurrence d'AVC était plus élevé lorsque l'exposition était considérée comme dépendante du temps. En effet, lorsque comparé aux patients sans traitement délivré, les antithrombotiques (antiplaquettaires et/ou anticoagulant) étaient associés à une diminution du risque de décès ou de récurrence d'environ 75%. Les patients qui ne prenaient que des médicaments agissant sur les facteurs de risque de l'AVC (ex. antihypertenseurs, statines), sans prise concomitante d'antithrombotiques, voyaient, quant à eux, leur risque réduit d'environ 50%. Ainsi, lorsque l'exposition est considérée comme dépendante du temps, la prise d'agents antithrombotiques semblent ajouter un effet bénéfique aux patients, comparativement à la prise de médicaments agissant seulement sur les facteurs de risque (ex. antihypertenseurs, statines). Ces effets protecteurs élevés observés à partir du modèle de Cox dépendant du temps peuvent s'expliquer de différentes façons. Une première explication proviendrait de la présence d'un biais appelé « *treatment survivor bias* ». Ce biais, fréquemment observé dans les études de cohorte, se manifeste de la façon suivante : plus un patient survit longtemps, plus il a d'opportunités de recevoir un traitement. Cela induit une surestimation de l'effet protecteur des médicaments puisque les patients exposés semblent avoir, de prime abord, une meilleure survie que les patients non traités (157, 158).

Une autre explication possible de l'effet protecteur des médicaments observés dans notre étude est la présence d'un biais protopathique. En effet, les patients dont le décès est imminent et/ou les patients entrant en soins palliatifs pourraient interrompre leurs traitements car leur état de

santé s'est aggravé. Il serait alors incorrect d'attribuer le décès ou la récurrence d'AVC à l'absence de traitement alors que c'est l'événement lui-même qui aurait induit le retrait de traitement. Une analyse de sensibilité redéfinissant la date de décès au moment de l'interruption du traitement précédant le décès a d'ailleurs semblé confirmer notre hypothèse quant à la présence d'un biais protopathique dans les analyses de survie dépendantes du temps. Considérer de façon simultanée les changements d'exposition dans le temps ainsi que l'évolution de l'état de santé des patients au cours du suivi s'avère être un défi méthodologique majeur. Pour cela, il serait pertinent, lors d'analyses futures, d'inclure des modèles marginaux structuraux (*Marginal structural model*, en anglais) aux analyses de survie dépendantes du temps afin de prendre en compte l'évolution des caractéristiques des patients dans le temps (175).

Notre étude comportait plusieurs avantages et limites. Avoir effectué une étude populationnelle dans un véritable contexte de vie réelle à l'aide des banques de données de la RAMQ est l'une des principales forces de cette étude. En effet, l'accès à des données d'ordonnances longitudinales nous a permis de suivre l'exposition des patients tout au long de l'année suivant la sortie de l'hôpital pour un AVC. Également, la RAMQ contient des informations sur les délivrances de médicaments, ce type de données est plus fiable et plus robuste que des données de prescription. À notre connaissance, notre étude est la première à évaluer les pratiques de prescription ainsi que l'efficacité réelle des traitements de prévention secondaire de l'AVC ischémique dans la population québécoise. De plus, notre étude était non-interventionnelle et ne se limitait pas à une certaine classe pharmacologique de traitement ; ceci nous a permis de bien refléter la pratique clinique quotidienne suite à un AVC ischémique au Québec.

Une autre force de cette étude provient de l'algorithme permettant d'identifier les patients victimes d'un AVC ischémique incident. L'utilisation de cet algorithme a été validée dans une étude effectuée en Ontario, Canada et nous a permis de maximiser les chances d'inclure des patients réellement victimes d'un AVC ischémique dans notre cohorte (176). En effet, un patient, afin d'être inclus dans la cohorte, devait avoir deux codes diagnostics d'AVC ischémique renseigné dans la RAMQ. Ceci permettait de réduire le risque de considérer des visites de suivi pour un AVC ayant eu lieu dans le passé et de maximiser l'inclusion de patients victimes d'un AVC incident ; réduisant ainsi le risque de biais de prévalence.

Les banques de données médico-administratives comportent toutefois certaines limites. En effet, malgré que nous ayons accès à des informations sur les ordonnances délivrées en pharmacie de ville, ceci ne nous assure pas que les patients ont véritablement pris leurs médicaments selon la posologie recommandée. De plus, les médicaments délivrés à l'hôpital ou en centre de soins de longues durées ne sont pas renseignés dans les banques de données de la RAMQ. Toutefois, les patients hospitalisés ou institutionnalisés pour une période de plus de dix jours ayant été censurés lors des analyses de survie, l'impact de ce biais sur les résultats devrait être réduit.

Dans cette étude, plusieurs marqueurs (« proxys ») ont été utilisés afin de pallier aux informations manquantes dans les banques de données de la RAMQ. Tout d'abord, la RAMQ ne fournissant pas les dates de décès, le décès était déterminé par une absence de services médicaux et pharmaceutiques durant une période de trois mois. Comme toujours, l'utilisation d'un proxy peut entraîner des erreurs de classification. Toutefois, ce proxy avait précédemment été validé dans une autre étude (165). Dans un deuxième temps, les informations cliniques étant



peu nombreuses dans les banques de données médico-administrative, la durée d'hospitalisation servait de proxy afin de prendre en compte la sévérité de l'AVC index. Tel que présenté au Chapitre 5 (Résultats) la durée d'hospitalisation était associée à la mortalité à court terme, suggérant la validité de ce proxy pour prendre en compte la sévérité de l'AVC index.

Finalement, l'utilisation des banques de données de la RAMQ nous a permis de conserver une bonne validité externe dans cette étude. En effet, notre étude a permis de décrire les traitements qui peuvent être prescrits suite à un AVC ischémique dans la communauté québécoise. De plus, l'utilisation de banques de données médico-administratives permet d'avoir accès un nombre important de patients. La taille d'échantillon importante de notre cohorte a participé à l'augmentation de la puissance statistique et a ainsi favorisé l'amélioration de la validité externe de notre étude. Cependant, la RAMQ couvrant automatiquement toutes les personnes âgées de 65 ans et plus qui ne bénéficient pas d'un programme d'assurance privée, il est possible que notre étude ait surestimé le nombre de personnes âgées, réduisant donc la validité externe. Également, il est important de mentionner que les patients traités dans des centres spécialisés ou dans des CHSLD n'étaient pas considérés dans cette étude. Ainsi, les résultats ne peuvent être extrapolés qu'aux patients hospitalisés pour un AVC ischémique au Québec et traités dans la communauté. Finalement, tel que mentionné plus tôt, les personnes couvertes par un régime d'assurance privée n'ont pas pu être considérées dans cette étude.

## Chapitre 7 : Conclusion

Les travaux effectués dans ce mémoire ont permis de dresser un portrait de l'utilisation des traitements de prévention secondaire de l'AVC au Québec. Ainsi, il a été démontré que la majorité des patients victimes d'un AVC ischémique incident au Québec recevait, à la sortie de l'hôpital, un traitement antithrombotique. Toutefois, seuls 55% des patients recevaient un médicament antithrombotique tel que recommandé dans les guides de pratique clinique canadiens. Également, près d'un cinquième des patients ne recevaient aucun traitement délivré dans le premier mois suivant la sortie de l'hôpital. Cette étude suggère également que les professionnels de la santé prescrivent des traitements différents selon les caractéristiques et les antécédents médicaux présentés par les patients. Ainsi, les pratiques de prescription, suite à un AVC ischémique, méritent de plus amples recherches. En effet il serait pertinent, dans les projets futurs, de mieux caractériser la sous-population de patients qui ne recevaient pas de traitement délivré dans le premier mois suivant la sortie de l'hôpital. D'autant plus que cette catégorie de patients représentait près d'un cinquième de la cohorte ; résultat confirmant ce qui a été retrouvé dans plusieurs études précédemment publiées dans la littérature et réalisées dans des populations différentes. Finalement, les bénéfices associés aux traitements de prévention secondaire de l'AVC observés dans les essais cliniques comparatifs se confirment dans cette étude populationnelle. Toutefois, en raison de biais, l'efficacité réelle des traitements a probablement été surestimée dans notre étude. Plusieurs défis méthodologiques, dont le biais protopathique et le biais de confusion résiduelle pouvant expliquer nos résultats, ont été évoqués, lesquels devront être pris en compte dans des travaux futurs.

## **Bibliographie :**

1. Bath PMW, Lees KR. Acute stroke. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7239):920-3.
2. Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and Risk Factors of Cerebral Ischemia and Ischemic Heart Diseases: Similarities and Differences. *Current Cardiology Reviews*. 2010;6(3):138-49.
3. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet (London, England)*. 1992;339(8789):342-4.
4. World Health Organization. The top 10 causes of death [updated January 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
5. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25(2):333-7.
6. Truelsen T. BS, Mathers C., . The global burden of cerebrovascular disease. World Health Organisation, . 2000.
7. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. 2013;44(7):2064-89.
8. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2006;113(6):e85-e151.
9. Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, Buck B, Cote R, Ellis P, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *International Journal of Stroke*. 2015;10(3):282-91.
10. Hennerici MG, Kern R, Szabo K. Non-pharmacological strategies for the treatment of acute ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*. 2013;12(6):572-84.
11. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ (Clinical research ed)*. 1994;308(6921):81-106.

12. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;324(7329):71-86.
13. Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9678):1849-60.
14. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9066):1641-9.
15. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9065):1569-81.
16. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9038):1329-39.
17. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706-17.
18. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(1):11-9.
19. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke<sup>1</sup>. *Journal of the neurological sciences*. 1996;143(1–2):1-13.
20. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9523):1665-73.
21. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(2):159-66.

22. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359(12):1238-51.
23. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1999;131(7):492-501.
24. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
25. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001;358(9287):1033-41.
26. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549-59.
27. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9431):331-7.
28. Andersen KK, Olsen TS. Reduced Poststroke Mortality in Patients With Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulants. Results From a Danish Quality-Control Registry of 22 179 Patients With Ischemic Stroke. 2007;38(2):259-63.
29. Xian Y, Wu J, O'Brien EC, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;351:h3786.
30. Lichtman JH, Naert L, Allen NB, Watanabe E, Jones SB, Barry LC, et al. Use of Antithrombotic Medications among Elderly Ischemic Stroke Patients. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2011;4(1):30-8.
31. O'Brien EC, Greiner MA, Xian Y, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, et al. Clinical Effectiveness of Statin Therapy After Ischemic Stroke: Primary Results From the Statin

Therapeutic Area of the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *Circulation*. 2015;132(15):1404-13.

32. Xu J, Ju Y, Wang C, Wang Y, Liu L, Zhao X, et al. Patterns and predictors of antihypertensive medication used 1 year after ischemic stroke or TIA in urban China. Patient preference and adherence. 2013;7:71-9.

33. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bulletin of the World Health Organization*. 1980;58(1):113-30.

34. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *Journal of clinical epidemiology*. 1988;41(2):105-14.

35. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient Ischemic Attack — Proposal for a New Definition. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(21):1713-6.

36. Masuda J, Nabika T, Notsu Y. Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and clinical implications as a risk factor. *Current opinion in neurology*. 2001;14(1):77-82.

37. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. 1965. *Neurology*. 1998;50(4):841 and 11 pages following.

38. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(10):1932-9.

39. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006;113(24):e873-923.

40. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1995;26(3):380-5.

41. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, et al. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1989;20(7):850-2.
42. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *The Lancet*. 371(9624):1612-23.
43. Allen CL, Bayraktutan U. Risk Factors for Ischaemic Stroke. *International Journal of Stroke*. 2008;3(2):105-16.
44. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8756):1521-6.
45. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *The Lancet Neurology*. 2003;2(1):43-53.
46. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. *Neurologic Clinics*. 2008;26(4):871-95.
47. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(6):796-800.
48. Kleindorfer D, Broderick J, Khoury J, Flaherty M, Woo D, Alwell K, et al. The unchanging incidence and case-fatality of stroke in the 1990s: a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(10):2473-8.
49. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50(1):208-16.
50. Nedeltchev K, Renz N, Karameshev A, Haefeli T, Brekenfeld C, Meier N, et al. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss medical weekly*. 2010;140(17-18):254-9.
51. de Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(3):262-8.

52. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(9):2080-6.
53. Agence de la santé publique du Canada. Suivi des maladies du coeur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2009 [Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/pdf/cvd-avs-2009-fra.pdf>.
54. Sun Y, Lee SH, Heng BH, Chin VS. 5-year survival and rehospitalization due to stroke recurrence among patients with hemorrhagic or ischemic strokes in Singapore. *BMC neurology*. 2013;13:133.
55. Collins TC, Petersen NJ, Menke TJ, Soucek J, Foster W, Ashton CM. Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(1):81-7.
56. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(6):1873-80.
57. Ronning OM. Very long-term mortality after ischemic stroke: predictors of cardiovascular death. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2013(196):69-72.
58. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(5):1489-94.
59. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006;66(5):641-6.
60. Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, Wiklund P-G. Long-Term Risk and Predictors of Recurrent Stroke Beyond the Acute Phase. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014.
61. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CD, Heuschmann PU. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(9):1012-8.



62. Ullberg T, Zia E, Petersson J, Norrving B. Changes in Functional Outcome Over the First Year After Stroke. An Observational Study From the Swedish Stroke Register. 2015;46(2):389-94.
63. Wolfe CD. The impact of stroke. British medical bulletin. 2000;56(2):275-86.
64. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2009;8(11):1006-18.
65. Peter K, Warren S, Helen M, Margaret H. Quality of Life of Stroke Survivors. Quality of Life Research. 1999;8(4):293-301.
66. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2005;36(6):1330-40.
67. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. Risk Factors. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1997;28(7):1507-17.
68. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. Neurology. 2012;79(17):1781-7.
69. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. Jama. 2013;309(11):1136-44.
70. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex Differences and Similarities in the Management and Outcome of Stroke Patients. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2000;31(8):1833-7.
71. Hollander M, Koudstaal P, Bots M, Grobbee D, Hofman A, Breteler M. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam Study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2003;74(3):317-21.
72. Barker WH, Mullooly JP. Stroke in a Defined Elderly Population, 1967-1985. A Less Lethal and Disabling But No Less Common Disease. 1997;28(2):284-90.
73. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel JR, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the Risk of Stroke. New England Journal of Medicine. 1996;335(11):768-74.

74. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Women's health* (London, England). 2011;7(3):363-74.
75. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MSV, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic Stroke Subtype Incidence Among Whites, Blacks, and Hispanics. *The Northern Manhattan Study*. 2005;111(10):1327-31.
76. Morgenstern LB, Spears WD, Goff DC, Grotta JC, Nichaman MZ. African Americans and Women Have the Highest Stroke Mortality in Texas. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(1):15-8.
77. Gorelick PB. Cerebrovascular Disease in African Americans. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(12):2656-64.
78. Gaines K, Burke G. Ethnic differences in stroke: black-white differences in the United States population. SECORDS Investigators. Southeastern Consortium on Racial Differences in Stroke. *Neuroepidemiology*. 1995;14(5):209-39.
79. Chockalingam A, Campbell NR, Fodor JG. Worldwide epidemic of hypertension. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2006;22(7):553-5.
80. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization 2011.
81. Lionakis N, Mendrinou D, Sanidas E, Favatas G, Georgopoulou M. Hypertension in the elderly. *World Journal of Cardiology*. 2012;4(5):135-47.
82. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *American Journal of Public Health*. 1988;78(6):676-9.
83. Agence de la santé publique du Canada. Faits saillants sur les AVC 2011 [Available from: [http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/sh-fs-2011/pdf/StrokeHighlights\\_FR.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/sh-fs-2011/pdf/StrokeHighlights_FR.pdf)].
84. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. 2006;37(2):577-617.
85. Willey JZ, Moon YP, Kahn E, Rodriguez CJ, Rundek T, Cheung K, et al. Population Attributable Risks of Hypertension and Diabetes for Cardiovascular Disease and Stroke in the

Northern Manhattan Study. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2014;3(5).

86. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The jnc 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71.

87. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of Diabetes, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance in U.S. Adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care*. 1998;21(4):518-24.

88. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full Accounting of Diabetes and Pre-Diabetes in the U.S. Population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2):287-94.

89. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.

90. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients With Diabetes. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. 2005;28(2):355-9.

91. The Emerging Risk Factors C. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* (London, England). 2010;375(9733):2215-22.

92. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the Metabolic Syndrome, and Ischemic Stroke. Epidemiology and possible mechanisms. 2007;30(12):3131-40.

93. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of Diabetes and Risk of Ischemic Stroke. The Northern Manhattan Study. 2012;43(5):1212-7.

94. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, Sacco RL, Gorelick PB, Mohr JP, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991;22(2):155-61.

95. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CDA. Cause of Stroke Recurrence Is Multifactorial. Patterns, Risk Factors, and Outcomes of Stroke Recurrence in the South London Stroke Register. 2003;34(6):1457-63.

96. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loefer LR, Soliman EZ, et al. Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2011;123(14):1501-8.
97. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *Jama*. 2001;285(18):2370-5.
98. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
99. Humphries KH, Jackevicius C, Gong Y, Svensen L, Cox J, Tu JV, et al. Population rates of hospitalization for atrial fibrillation/flutter in Canada. *Can J Cardiol*. 2004;20(9):869-76.
100. Iwasaki Y-k, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology. Implications for Management. 2011;124(20):2264-74.
101. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991;22(3):312-8.
102. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991;22(8):983-8.
103. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *Jama*. 1988;259(7):1025-9.
104. Hankey GJ. Smoking and risk of stroke. *Journal of cardiovascular risk*. 1999;6(4):207-11.
105. Statistique Canada. Fumeurs, selon le sexe, provinces et les territoires 2016 [Available from: <http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/102/cst01/health74b-fra.htm>].
106. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. Expert review of cardiovascular therapy. 2010;8(7):917-32.
107. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ : British Medical Journal*. 1989;298(6676):789-94.
108. Malek AM, Cushman M, Lackland DT, Howard G, McClure LA. Secondhand Smoke Exposure and Stroke. *American Journal of Preventive Medicine*. 49(6):e89-e97.
109. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *Journal of Public Health*. 2011;33(4):496-502.

110. National Heart Lung and Blood Institute. What is Atherosclerosis [updated 2016 Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/atherosclerosis>.
111. Kostis JB. The importance of managing hypertension and dyslipidemia to decrease cardiovascular disease. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2007;21(4):297-309.
112. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, Levitan EB, Rosenson RS, Banach M, et al. Association of Serum Lipids and Coronary Heart Disease in Contemporary Observational Studies. *Circulation*. 2016;133(3):256-64.
113. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 366(9493):1267-78.
114. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *The Lancet Neurology*. 2009;8(5):453-63.
115. Larsson SC, Åkesson A, Wolk A. Healthy diet and lifestyle and risk of stroke in a prospective cohort of women. *Neurology*. 2014;83(19):1699-704.
116. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Lifestyle factors on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke. *Archives of internal medicine*. 2011;171(20):1811-8.
117. Eguchi E, Iso H, Tanabe N, Wada Y, Yatsuya H, Kikuchi S, et al. Healthy lifestyle behaviours and cardiovascular mortality among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *European Heart Journal*. 2012;33(4):467-77.
118. Goldstein LB. Modern Medical Management of Acute Ischemic Stroke. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2014;10(2):99-104.
119. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet*. 375(9727):1695-703.
120. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9558):275-82.

121. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1317-29.
122. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9411):768-74.
123. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19(5):604-7.
124. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *The Lancet Neurology*. 2010;9(9):866-74.
125. Bansal S, Sangha KS, Khatri P. Drug treatment of acute ischemic stroke. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2013;13(1):57-69.
126. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-54.
127. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. 2013.
128. Bangalore S, Schwamm L, Smith EE, Singh IM, Liang L, Fonarow GC, et al. Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(8):728-38.
129. Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):178-94.
130. Lindley RI, Amayo EO, Marshall J, Sandercock PA, Dennis M, Warlow CP. Acute stroke treatment in UK hospitals: the Stroke Association survey of consultant opinion. *Journal of the Royal College of Physicians of London*. 1995;29(6):479-84.
131. Kent J, Bamford J. Consultant views on the use of aspirin in acute cerebrovascular disease: implications for clinical trials. *Postgraduate Medical Journal*. 1994;70(821):185-7.

132. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(2):292-318.
133. Adams HP, Jr., Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*. 1994;90(3):1588-601.
134. FitzGerald GA. Dipyridamole. *N Engl J Med*. 1987;316(20):1247-57.
135. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M. Randomized controlled trials of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Current opinion in cardiology*. 2012;27(4):331-9.
136. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1994;12(10):S5-14.
137. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *The Lancet*. 2000;356(9246):1955-64.
138. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 1999;282(24):2340-6.
139. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;326(7404):1423.
140. Lindsay MP GG, Bayley M, Phillips S, Smith EE. Canadian Stroke Best Practice Recommendations Overview and Methodology (5th ed.) 2014 [Available from: [http://www.strokebestpractices.ca/wp-content/uploads/2010/10/CSBPR-2014\\_Overview-and-Methodology\\_Fifth-Edition-Final.pdf](http://www.strokebestpractices.ca/wp-content/uploads/2010/10/CSBPR-2014_Overview-and-Methodology_Fifth-Edition-Final.pdf)].
141. Lindsay P BM, Hellings C, Hill M, Woodbury E, Phillips S. Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC (mise à jour de 2008) Canadian Medical Association Journal. 2008;179(12).

142. Régie de l'assurance maladie du Québec. Info assurance médicaments 2012 [updated mars 2012. Available from:  
<http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/autres/information-assurance-medicaments-fr.pdf>.
143. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(7):2160-236.
144. Caro JJ, Flegel KM, Orejuela ME, Kelley HE, Speckman JL, Migliaccio-Walle K. Anticoagulant prophylaxis against stroke in atrial fibrillation: effectiveness in actual practice. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1999;161(5):493-7.
145. Hillen T, Dundas R, Lawrence E, Stewart JA, Rudd AG, Wolfe CD. Antithrombotic and antihypertensive management 3 months after ischemic stroke : a prospective study in an inner city population. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(2):469-75.
146. Volpato S, Maraldi C, Blè A, Ranzini M, Rita Atti A, Dominguez LJ, et al. Prescription of Antithrombotic Therapy in Older Patients Hospitalized for Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: The GIFA Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(4):913-7.
147. Saposnik G, Black SE, Hakim A, Fang J, Tu JV, Kapral MK. Age Disparities in Stroke Quality of Care and Delivery of Health Services. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(10):3328-35.
148. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*. 123(7):638-45.e4.
149. Rigler SK, Webb MJ, Patel AT, Lai SM, Duncan PW. Use of Antihypertensive and Antithrombotic Medications after Stroke in Community-Based Care. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35(7-8):811-6.
150. Ovbiagele B, Schwamm LH, Smith EE, Hernandez AF, Olson DM, Pan W, et al. Recent nationwide trends in discharge statin treatment of hospitalized patients with stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(7):1508-13.



151. Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M, et al. Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly: prescribed use and outcomes. *Annals of internal medicine*. 1996;124(3):292-8.
152. Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, Khoury JC, Moomaw CJ, Alwell K, et al. Withdrawal of Antithrombotic Agents and Its Impact on Ischemic Stroke Occurrence. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(9):2509-14.
153. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2004;62(7):1187-9.
154. Ostergaard K, Pottegard A, Hallas J, Bak S, dePont Christensen R, Gaist D. Discontinuation of antiplatelet treatment and risk of recurrent stroke and all-cause death: a cohort study. *Neuroepidemiology*. 2014;43(1):57-64.
155. O'Brien EC, Greiner MA, Xian Y, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, et al. Clinical Effectiveness of Statin Therapy After Ischemic Stroke: Primary Results From the Statin Therapeutic Area of the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *Circulation*. 2015;132(15):1404-13.
156. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(6):1881-5.
157. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2004;58(8):635-41.
158. Glesby MJ, Hoover DR. Survivor treatment selection bias in observational studies: examples from the AIDS literature. *Annals of internal medicine*. 1996;124(11):999-1005.
159. Salas M, Hofman A, Stricker BH. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *American journal of epidemiology*. 1999;149(11):981-3.
160. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *American journal of epidemiology*. 2008;167(4):492-9.
161. Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.

162. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2009;20(4):512-22.
163. Goldstein LB. Accuracy of ICD-9-CM coding for the identification of patients with acute ischemic stroke: effect of modifier codes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(8):1602-4.
164. Gear KE, Bushnell CD. Stroke and Pregnancy: Clinical Presentation, Evaluation, Treatment and Epidemiology. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2013;56(2):350-9.
165. Beland S, Tannenbaum C, Ducruet T, Preville M, Moride Y. Development of a Comorbidity Score Based on Institutionalization: Comparative Performance with a Comorbidity Score Modeled on Mortality. *Journal of Gerontology & Geriatric Research*. 2013;2(1):-.
166. Modrego PJ, Pina MA, Fraj MM, Llorens N. Type, causes, and prognosis of stroke recurrence in the province of Teruel, Spain. A 5-year analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2000;21(6):355-60.
167. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
168. Pottegård A, Christensen Rd, Houji A, Christiansen CB, Paulsen MS, Thomsen JL, et al. Primary non-adherence in general practice: a Danish register study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(6):757-63.
169. Guenette L, Sirois C. Pharmacy record registration of acetyl salicylic acid (ASA) prescriptions in Quebec. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2012;15(2):252-5.
170. Holloway RG, Benesch C, Rush SR. Stroke prevention: narrowing the evidence-practice gap. *Neurology*. 2000;54(10):1899-906.
171. Field TS, Nakajima M, Benavente OR. Combination Aspirin and Clopidogrel for Secondary Prevention of Ischemic Stroke. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2013;15(3):348-59.

172. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(s1):255-63.
173. Klungel OH, de Boer A, Paes AH, Seidell JC, Bakker A. Sex differences in the pharmacological treatment of hypertension: a review of population-based studies. *Journal of hypertension*. 1997;15(6):591-600.
174. Wald NJ. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. 2003;326(7404):1419.
175. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2000;11(5):550-60.
176. Tu K, Wang M, Young J, Green D, Ivers NM, Butt D, et al. Validity of administrative data for identifying patients who have had a stroke or transient ischemic attack using EMRALD as a reference standard. *Can J Cardiol*. 2013;29(11):1388-94.

## Annexe 1 : Calcul de l'index de comorbidité de Charlson

Référence: [http://www.uroweb.org/fileadmin/livesurgery/Charlson\\_Comorbidity\\_Index.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/livesurgery/Charlson_Comorbidity_Index.pdf)

Comorbidités considérées dans le calcul de l'index de comorbidité de Charlson (1 point par facteur sauf si indiqué différemment) :

Listes des comorbidités	Scores
Infarctus du myocarde	1 point
Insuffisance cardiaque congestive	1 point
Maladie vasculaire périphérique	1 point
Démence	1 point
Maladie pulmonaire obstructive	1 point
Maladie du tissu conjonctif	1 point
Ulcère gastroduodénal	1 point
Diabète sucré	1 point si aucune complication ; 2 points si dégradation des organes
Insuffisance rénale chronique modérée à sévère	2 points
Hémiplégie	2 points
Leucémie	2 points
Lymphome malin	2 points
Tumeur solide	2 points ; 6 points si métastatique

Maladie hépatique	1 point si bénigne, 3 points si modérée à sévère
SIDA/VIH	6 points

Volet concernant l'âge : les points suivant doivent être ajoutés aux points calculés à partir des comorbidités présentées précédemment.

1. Age < 50 ans : 0 point
2. Age 50-59 ans : 1 point
3. Age 60-69 ans : 2 points
4. Age 70+ : 3 points

Les codes diagnostiques CIM-9 suivant ont été utilisés pour identifier les comorbidités :

1. Infarctus du myocarde : 410, 412
2. Insuffisance cardiaque congestive : 398.9, 402.0, 402.1, 402.9, 404.0, 404.1, 404.9, 425.4, 425.5, 425.7, 425.8, 425.9, 428
3. Maladie vasculaire périphérique : 093.0, 437.3, 440, 441, 443.1, 443.2, 443.8, 443.9, 447.1, 557.1, 557.9, V43.4
4. Maladie vasculaire cérébrale : 362.3, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438
5. Démence : 290, 294.1, 294.2, 331.2
6. Maladie pulmonaire obstructive chronique : 416.8, 416.9, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506.4, 508.1, 508.8
7. Maladie du tissu conjonctif : 446.5, 710.0, 710.1, 710.2, 710.3, 710.4, 714.0, 714.1, 714.2, 714.8, 725

8. Ulcère gastroduodénal : 531, 532, 533, 534
9. Diabète sucré (sans complication) : 250.0, 250.1, 250.2, 250.3, 250.8, 250.9 ; diabète sucré (avec dégradation des organes) : 250.4, 250.5, 250.6, 250.7
10. Insuffisance rénale chronique modérée à sévère : 403.0, 403.1, 403.9, 404.0, 404.1, 404.9, 582, 583.0, 583.1, 583.2, 583.4, 583.6, 583.7, 585, 586, 588.0, V42.0, V45.1, V56
11. Hémiplégie : 334.1, 342, 343, 344.0, 344.1, 344.2, 344.3, 344.4, 344.5, 344.6, 344.9
12. Leucémie et lymphome malin et tumeur solide (non métastatique) : 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 238.6
13. Tumeur solide (métastatique) : 196, 197, 198, 199
14. Maladie hépatique (bénigne) : 070.2, 070.3, 070.4, 070.5, 070.6, 070.9, 570, 571, 573.3, 573.4, 573.8, 573.9, V42.7 ; maladie hépatique (modérée à sévère) : 456.0, 456.1, 456.2, 572.2, 572.3, 572.4, 572.8
15. SIDA/VIH : 042, 043, 044.

## Annexe 2 : Affiche présentée à l'ICPE 33<sup>rd</sup> 2017



### Impact of Exposure Definition on Misclassification and Immortal Time Bias

M. Faure<sup>1</sup>, A-M. Castilloux<sup>2</sup>, A. Lillo-Le-Louet<sup>3</sup>, Y. Moride<sup>1,2</sup>

1. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Canada 2. Yolarx Consultants Inc., Montreal, Canada  
3. Centre Régional de Pharmacovigilance de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France



#### BACKGROUND

Administrative claims databases are widely used to characterize drug exposure. For acute ischemic stroke (AIS), multiple therapeutic options are available, including ongoing or current treatment or no new prescription. In this study, we analyzed drug exposure for the following therapeutic classes of interest in AIS: anticoagulants, antiplatelets, antihypertensives, statins, cardiotonics and anti-arrhythmic agents. Methods of exposure definition can vary, which may result in heterogeneity of findings in studies aiming to compare the effectiveness of therapeutic strategies.

#### OBJECTIVES

- 1) To describe patterns of treatments prescribed following hospital discharge for AIS using various functional definitions of exposure
- 2) To compare the impact of the various exposure definitions on the risk of death and AIS recurrence

#### METHODS

**Design:** Retrospective cohort study.

**Data source:** Quebec prescription and medical services databases (RAMQ).

**Study period:** 1<sup>st</sup> January 2011-31<sup>st</sup> December 2012.

**Study population:** Random sample of Quebec drug plan members (age 18+) discharged in the community after a hospitalization for an incident AIS.

##### Incident AIS case finding algorithm:

ICD-9 codes : 434 and 436.x in medical claims billed at emergency department or hospital

↳ At least another billing for AIS in hospital within 3 days

↳ No billing for AIS in the previous year

**Index date:** Date of hospitalization for incident AIS

##### Inclusion criteria:

-Covered by public drug plan for at least one year prior and after entry in the cohort (unless deceased)

-Age 18+ at index date

##### Exclusion criteria:

-Pregnant women (ICD-9: 630-679)

-Patients who died during hospitalization

-Patients institutionalized at discharge

##### Outcome measures at 30 days post-discharge:

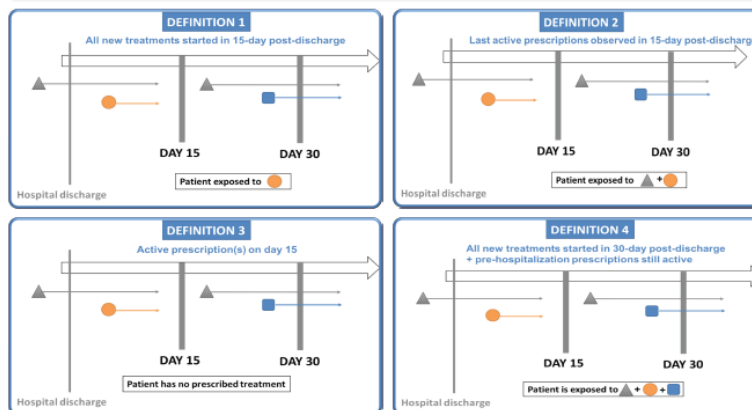
- All-cause death
- AIS recurrence

Source of funding: None

Study approved by Canadian SHIELD Ethics Review Board

33<sup>rd</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (2017), Montreal, Canada

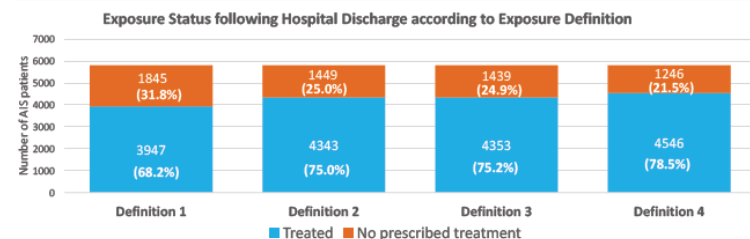
#### Exposure Definitions



#### RESULTS

**Study population:** Cohort included 5,592 patients.

##### Exposure Status



##### Impact on Clinical Outcomes

Impact of Exposure Definition on Clinical Outcomes (All-cause death or AIS recurrence at 30 days)

	All-cause death			AIS recurrence		
	No. of events	Absolute risk (%)	Crude RR	No. of events	Absolute risk (%)	Crude RR
<b>Definition 1</b>						
Treated	58	1.5		32	0.8	
No prescribed tx	145	7.9	0.19	139	7.5	0.11
<b>Definition 2</b>						
Treated	97	2.2		69	1.6	
No prescribed tx	106	7.3	0.30	102	7.0	0.23
<b>Definition 3</b>						
Treated	82	1.9		68	1.6	
No prescribed tx	121	8.4	0.23	103	7.2	0.22
<b>Definition 4</b>						
Treated	87	1.9		69	1.5	
No prescribed tx	116	9.3	0.20	102	8.2	0.18

#### CONCLUSION

Depending on the method used to define treatment post-discharge after incident AIS, the proportion of treated/no prescribed treatment patients varies, which influences the estimation of outcomes. Definitions 1, 3 and 4 are prone to immortal time bias when patients who died within 15 or 30 days are not excluded.